

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)_†

Revue de la littérature sur la méningococcie
invasive du séro groupe B : épidémiologie,
caractéristiques du vaccin multicomposant contre
le méningocoque du séro groupe B et autres
facteurs à prendre en considération

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Literature review on serogroup B invasive meningococcal disease: epidemiology, multicomponent meningococcal B vaccine characteristics and other factors for consideration

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Mai 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-105/2014F-PDF

ISBN : 978-0-660-22023-9

Pub. : 140015

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction	6
I.1.	Contexte.....	6
I.2.	Objectifs	8
II.	Technologie	9
II.1.	Préparation(s) autorisée(s) pour une utilisation au Canada	9
II.2.	Corrélat(s) de protection	11
II.3.	Mesure de l'immunogénicité	12
	Tableau 1 : Souches de <i>N. meningitidis</i> du sérotype B utilisées pour mesurer l'immunogénicité	13
II.4.	Système de typage antigénique des méningocoques (Meningococcal antigen typing system)	14
III.	Utilité, immunogénicité, efficacité et innocuité du vaccin	16
III.1	Méthodes	16
	Tableau 2 : Niveaux de données probantes selon la conception de la recherche.....	20
	Tableau 3 : Cote de qualité des preuves (validité interne)	20
III.2	Résultats	20
III.2.1.	Utilité et efficacité du vaccin 4CMenB.....	21
III.2.2.	Immunogénicité du vaccin 4CMenB.....	21
III.2.3.	Innocuité du vaccin 4CMenB	37
III.2.4.	Évaluation critique des études sur le vaccin 4CMenB.....	57
III.2.5.	Utilité et efficacité du vaccin OMV NZ.....	57
III.2.6.	Immunogénicité du vaccin OMV NZ.....	60
III.2.7.	Innocuité du vaccin OMV NZ	60

III.2.8. Surveillance après homologation du vaccin OMV NZ	61
III.2.9. Évaluation critique des études sur le vaccin OMV NZ.....	64
III.2.10. Analyse de l'examen documentaire.....	64
IV. Lacunes en matière de données probantes.....	74
Encadré 1 : Recommandations de surveillance et de recherche pour combler les lacunes en matière de données probantes concernant le vaccin 4CMenB	74
V. Résumé	82
VI. Conclusions	84
VII. Liste des abréviations	86
VIII. Remerciements	88
X. Annexes.....	96
Annexe 1 : Stratégie de recherche documentaire pour Medline	96
Annexe 2 : Immunogénicité et innocuité du vaccin OMV NZ	98
X.1 Immunogénicité du vaccin OMV NZ	98
X.2 Innocuité du vaccin OMV NZ.....	104
Tableau 4. Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB.....	110
Tableau 5 : Résumé des données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB.....	141
Tableau 6 : Résumé des données probantes liées à l'efficacité du vaccin OMV NZ....	171

I. INTRODUCTION

I.1. CONTEXTE

La méningococcie invasive (MI) du sérotype B est la plus commune de ce type au Canada, avec une incidence annuelle moyenne de 0,33 cas pour 100 000 habitants de 2005 à 2010 (Système national de surveillance améliorée de la MI : Laboratoire national de microbiologie [LNM] et Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]). Bien que les taux soient faibles par rapport à d'autres maladies infectieuses et non infectieuses, les nourrissons de moins d'un an présentent un risque plus élevé de contracter la maladie, et l'infection est associée à un taux élevé de cas de mortalité (10,7 % en Ontario de 2000 à 2010;⁽¹⁾ 4,6 % au Canada de 2005 à 2010 [CIMRI, ASPC]) et de morbidité, comme une perte d'audition neurosensorielle, des déficits cognitifs et la perte d'un membre.

Les méningocoques *Neisseria meningitidis* sont classés en au moins 13 sérotypes différents, selon la réactivité immunologique du polysaccharide capsulaire,⁽²⁾ dont cinq sérotypes (A, B, C, W-135 et Y) sont souvent associés à la maladie invasive.⁽³⁾ Une classification additionnelle est basée sur des porines A ou des protéines de membrane externe de classe 1 (sous-type sérologique), des porines B ou des protéines de membrane externe de classe 2 ou 3 (sérotipe), et des lipo-oligosaccharides (immunotype).⁽²⁾ Le polysaccharide capsulaire fournit la base pour les vaccins contre le méningocoque actuellement autorisés, dont les suivants sont approuvés pour une utilisation au Canada : trois vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque ciblant le sérotype C (Menjugate^{MD}, Neis Vac-C^{MD} et Meningitec^{MD}), deux vaccins conjugués quadrivalents contre le méningocoque ciblant les sérotypes A, C, Y et W-135 (Menactra^{MD} et Menveo^{MC}), et un vaccin quadrivalent polysaccharide contre le méningocoque ACYW-135 (Menomune^{MD}).

Contrairement aux sérotypes A, C, W-135 et Y, le polysaccharide capsulaire du sérotype B est composé d'un acide polysialique comportant des chaînons polysialylés en alpha (2-8) qui se trouve également dans la molécule d'adhérence cellulaire neuronale (N-CAM) chez l'humain. Étant donné que le polysaccharide

capsulaire est similaire aux tissus humains, un vaccin polysaccharidique aurait une faible immunogénicité et pourrait causer une auto-immunité chez les personnes vaccinées. Ainsi, on n'a pas entrepris l'élaboration d'un vaccin capsulaire. Au lieu de cela, la mise au point d'un vaccin a été largement axée sur des vésicules de membranes externes (OMV) et autres antigènes de protéines exposés en surface. Des vaccins contre le méningocoque du séro groupe B comprenant des OMV et contenant un seul antigène, mis au point en situation d'éclosion de méningocoque du séro groupe B, et parfois combinés à un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (p. ex. VA-MENINGOC-BC^{MD} à Cuba et au Brésil; MenBvac^{MD} en Norvège; et le vaccin MenZB^{MC} en Nouvelle-Zélande), semblent sécuritaires et efficaces; cependant, ils offrent uniquement une protection contre la souche à l'origine de l'éclosion pour laquelle ils ont été élaborés⁽⁴⁾. Des efforts sont continuellement mis en œuvre pour élaborer un vaccin plus générique du séro groupe B en définissant les antigènes de protéines exposés en surface, qui suscitent une activité bactérienne contre de nombreuses souches de méningocoque du séro groupe B. Au moment du présent examen, deux vaccins à base de protéines sont à des stades avancés d'élaboration clinique.

Le vaccin recombinant de Pfizer contre le méningocoque du séro groupe B, constitué de la lipoprotéine (rLP2086), vise deux familles de lipoprotéine de la membrane extérieure LP2086 (également connue sous le nom de protéine de liaison au facteur H) qui sont identifiées à l'aide de méthodes de purification biochimique conventionnelles. Le vaccin rLP2086 est actuellement testé sur des humains; le recrutement pour les essais de phase III devrait commencer à la fin de 2012-2013 (clinicaltrials.gov NCT01352793, NCT01352793).

Le vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B (4CMenB) de Novartis a récemment été soumis aux fins d'homologation et il contient l'OMV (PorA) du vaccin néozélandais MenZB^{MC} ainsi que cinq protéines recombinantes définies par vaccinologie inverse, notamment : la protéine de liaison au facteur H (fHbp), l'adhésine A de *Neisseria* (NadA), l'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA), l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 2091 (GNA2091) et l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 1030 (GNA1030).

1.2. OBJECTIFS

Le premier vaccin contre le méningocoque du sérotype B, 4CMenB, soumis aux fins d'homologation sous le nom commercial Bexsero^{MC} (Novartis Vaccines), a été autorisé pour une utilisation au Canada le 6 décembre 2013. L'objectif du présent rapport est de fournir au Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) un résumé exhaustif du vaccin 4CMenB en vue d'appuyer l'élaboration de recommandations basées sur des données probantes concernant l'utilisation de ce vaccin contre le méningocoque du sérotype B au Canada. Plus précisément, l'objectif principal du rapport consiste à mener une recherche et un examen documentaires systématiques en vue de définir et de synthétiser les preuves disponibles sur le vaccin 4CMenB.

Ce rapport commence par une description du vaccin et de la technologie connexe, qui inclut des corrélats de protection pour les vaccins à base de protéines, des mesures de l'immunogénicité et le système de typage antigénique des méningocoques (Meningococcal Antigen Typing System [MATS]). La plus grande partie de ce rapport décrit les méthodes et les conclusions d'un examen systématique de l'utilité, de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin 4CMenB. Le rapport comporte également un examen approfondi (mais non systématique) de l'utilité, de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin précurseur du 4CMenB, à savoir le vaccin MenZB^{MC} (Novartis Vaccines, anciennement appelé Chiron), qui est le vaccin néozélandais de type OMV (OMV NZ) élaboré en vue d'offrir une protection contre la souche épidémique de méningocoque du sérotype B en Nouvelle-Zélande. D'autres caractéristiques relatives au vaccin 4CMenB, y compris l'administration et le calendrier prévu, les tests de détection sérologique, les exigences en matière d'entreposage, l'administration concomitante avec d'autres vaccins, les contre-indications et les précautions à prendre, sont traitées brièvement. Le rapport se termine par une analyse des lacunes en ce qui concerne les données probantes et les besoins en matière de surveillance, ainsi qu'ils sont définis dans l'examen documentaire.

II. TECHNOLOGIE

II.1. PRÉPARATION(S) AUTORISÉE(S) POUR UNE UTILISATION AU CANADA

Le vaccin 4CMenB (Bexsero^{MC}, Novartis Vaccines), un vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B, est le premier vaccin contre le méningocoque du sérotype B à être approuvé pour une utilisation au Canada. Ce vaccin est une suspension liquide blanche opalescente. Chaque seringue préremplie de 0,5 mL pour une injection intramusculaire contient 50 µg de deux protéines de fusion recombinantes issues de protéines méningococciques exposées en surface, 50 µg d'une protéine recombinante méningococcique de surface et 25 µg d'OMV détoxifiées contenant de la porine A (PorA), qui sont toutes décrites de façon plus détaillée ci-après.

Les protéines méningococciques de surface contenues dans le vaccin ont été définies à l'aide d'un processus appelé vaccinologie inverse, qui est une nouvelle technique d'élaboration de vaccin s'appuyant sur des méthodes de biologie moléculaire en laboratoire acceptées. La sélection des protéines aux fins d'inclusion dans le vaccin 4CMenB est basée sur l'immunogénicité de ces dernières chez des souris. Le génome du sérotype B de *N. meningitidis* (souche MC58) a fait l'objet d'un séquençage; 570 séquences de l'ADN susceptibles d'encoder les protéines méningococciques de surface ont été trouvées dans l'ensemble du dépistage du génome, et 350 de ces séquences ont été incluses dans le système d'expression de *Escherichia coli* afin de produire des protéines recombinantes. Ces protéines purifiées ont été examinées dans des études d'immunisation sur des souris et, au final, les antigènes de cinq protéines recombinantes qui ont suscité des titres d'activité bactéricide du sérum élevés et qui ont été conservés dans des souches méningococciques du sérotype B ont été inclus dans le vaccin 4CMenB.⁽⁵⁾ Les cinq protéines en question sont l'adhésine A de *Neisseria* (NadA), la protéine de liaison au facteur H (fHbp), l'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA), l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 2091 (GNA2091) et l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 1030 (GNA1030).

On mène actuellement une recherche sur les rôles multiples potentiels de ces protéines dans la relation organisme-hôte; toutefois, certaines fonctions de ces protéines sont connues et décrites ci-après. La protéine NadA favorise l'adhérence aux cellules épithéliales humaines ainsi que l'invasion de ces dernières.⁽⁶⁾ On compte cinq variantes de la protéine NadA comportant elles-mêmes de nombreuses sous-variantes. Trois variantes (1, 2 et 3) affichent une forte réactivité croisée.⁽⁷⁾ La protéine fHbp appuie l'absorption du fer (qui est nécessaire pour la survie des bactéries).⁽⁸⁾ Cette protéine assure également la liaison à la protéine régulatrice du système de complément (facteur H) afin de déclencher une réponse appropriée par voie alterne d'activation du complément au méningocoque dans le corps humain.⁽⁹⁾ On dénombre trois variantes de la protéine fHbp (1, 2 et 3) et, d'après des études précliniques, la réactivité croisée est forte parmi les sous-variantes de la variante 1, d'autant plus chez les adultes que chez les nourrissons, mais elle est faible entre les variantes.⁽¹⁰⁾ La protéine fHbp est également connue sous le nom de LP2086. L'antigène NHBA assure la liaison à l'héparine et elle semble favoriser la survie du méningocoque dans le sérum humain⁽¹¹⁾. Cet antigène peut également adhérer aux glycoaminoglycanes sur les tissus hôtes. Des données précliniques laissent entendre que la majorité des peptides du NHBA montrent une réactivité croisée.⁽¹²⁾ Les fonctions précises des antigènes GNA2091 et GNA1030 sont inconnues.

Les deux protéines de fusion recombinantes incluses dans le vaccin 4CMenB sont constituées de 50 µg de fHbp, sous-variante 1.1 de Novartis ajoutée au GNA 2091 (fHbp-GNA 2091), et de 50 µg de NHBA peptide 2, fusionné au GNA 1030 (NHBA-GNA 1030). La fusion a augmenté la stabilité (*Communication personnelle avec Novartis*) et l'immunogénicité dans des études de vaccins expérimentaux.⁽¹³⁾ La dernière composante du vaccin 4CMenB est 50 µg de protéine recombinante NadA, sous-variante 3.1, en tant qu'unique protéine recombinante (n'étant fusionnée à aucune autre). Les protéines recombinantes sont préparées au moyen d'une technologie moléculaire utilisant des vecteurs plasmidiques qui servent de vecteurs d'expression extrachromosomique de l'ADN dans des cellules d'*E. coli* (Monographie du produit, mai 2011).

La quatrième composante est 25 µg d'OMV détoxifiées contenant de la porine A de la souche *N. meningitidis* NZ98/254 (B:4:P1.7-2,4: ST-42 cc41/44). Pour produire l'antigène d'OMV, des souches de méningocoque NZ98/255 sont cultivées dans un fermenteur, après quoi les bactéries sont désactivées avec du désoxycholate, ce qui favorise la formation de composantes de la membrane extérieure dans des vésicules, soit l'OMV (Monographie du produit, mai 2011). Dans des essais comparant le vaccin expérimental avec et sans la composante d'OMV, en plus d'induire des anticorps propres à la souche de référence, l'OMV semble avoir un effet adjuvant sur l'immunogénicité des autres composantes du vaccin.⁽¹³⁾

Les trois composantes de protéines recombinantes sont adsorbées sur 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium, qui est un adjuvant. Chaque fraction de 0,5 mL du vaccin 4CMenB contient 10 millimoles d'histidine dans 3,25 mg de chlorure de sodium servant de solution tampon non médicinale. Le vaccin 4CMenB ne contient pas de thimérosal ni d'*E. coli*. Si la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada approuve le vaccin 4CMenB tel qu'il a été soumis, ce dernier pourra être utilisé chez des patients âgés de deux mois ou plus.

II.2. CORRÉLATS DE PROTECTION

Des expériences menées sur des recrues militaires par Goldschneider et coauteurs, démontrant une corrélation entre des titres d'activité bactéricide du sérum humain (ABSh) égaux ou supérieurs à 4 et la protection contre l'incidence de la MI du séro groupe C,⁽¹⁴⁾ ont mené à l'utilisation acceptée de l'ABSh comme marqueur de substitution ou corrélat de la protection pour tous les groupes de méningocoque. L'ABSh quantifie la capacité des dilutions en série du sérum humain de tuer un petit inoculum standard de *N. meningitidis* en présence d'un complément.⁽¹⁵⁾ Le complément humain (y compris la protéine régulatrice du système de complément, facteur H) devrait idéalement être utilisé pour susciter l'activité bactéricide du sérum. En raison du manque de disponibilité du complément humain, le complément du lapin peut également être utilisé dans l'activité bactéricide du sérum; ce processus est connu sous le sigle ABSI (rSBA). Cependant, le facteur H du complément du lapin ne se lie pas à la souche *N. meningitidis* et entraîne une surestimation de l'utilité du vaccin.⁽¹⁶⁾ Dans le cas d'une infection humaine, la liaison du facteur H à la surface bactérienne régule l'activation du complément humain qui, autrement, appuie la lutte contre la bactérie

envahissante. Étant donné que la cascade du complément dans des sérums de lapin n'est pas affaiblie par les protéines de liaison au facteur H, la réponse immunitaire est plus forte, ce qui donne des titres d'activité bactéricide du sérum plus élevés.⁽¹⁶⁾ Toutes les études de l'immunogénicité du vaccin 4CMenB s'appuient sur l'ABSh et non sur l'ABSI. Il est à noter que, bien que l'ABSh soit le corrélât de protection accepté pour la méningococcie, un certain nombre de publications examinent d'autres facteurs importants dans le mécanisme immunitaire qui contribuent à la réponse immunitaire humaine aux méningocoques. Cela inclut l'activité opsonophagocytaire.⁽¹⁷⁾

En ce qui concerne la MI du sérotype B, la part de personnes vaccinées pour laquelle l'ABSh a été multipliée par 4 et plus après la vaccination ou pour laquelle le rapport de titres d'ABSh était $\geq 1:4$ s'est avérée efficace dans le cadre des essais réalisés sur le vaccin comprenant des OMV.⁽¹⁶⁾ Ces titres d'ABSh apparaissent dans un contexte d'exposition à une souche de méningocoque ayant la même OMV contenant de la PorA que le vaccin. Les limites de l'essai de l'ABSh pour les vaccins à base de protéines contre le méningocoque du sérotype B incluent, cependant, une variation interlaboratoire importante, un manque de consensus concernant les souches cibles représentatives et des difficultés liées à l'obtention de sources de complément humain pour toutes les souches d'essai⁽¹⁶⁾. Malgré ces limites, l'ABSh a été utilisée pour mesurer l'immunogénicité du vaccin 4CMenB contre quatre souches méningococciques du sérotype B, ainsi qu'il est décrit ci-après.

II.3. MESURE DE L'IMMUNOGÉNÉICITÉ

Des souches méningococciques du sérotype B, soit H44/76 (B:15:P1.7,16: ST-32 cc32), N5/99 (B:2b:P1.5,2: ST-1349 cc8) et NZ98/254 (B:4:P1.7-2,4: ST-42 cc41/44) ont été utilisées pour déterminer les réponses contre les composantes fHBP (sous-variante 1.1 de Novartis), NadA (sous-variante 3.1) et PorA (sous-type sérologique 1.4) du vaccin 4CMenB, respectivement (voir le Tableau 1, ci-après). Les réponses à l'antigène NHBA (peptide 2) du vaccin ont été évaluées à l'aide de la souche M10713 (B:ND:P1.17,16-3: ST-136 cc41/44). Par ailleurs, avant la très récente définition de cette souche comme étant adéquate pour l'évaluation de l'immunogénicité du NHBA, le niveau d'immunoglobulines G (IgG) dans le sang par rapport au NHBA était mesuré après l'immunisation.

Tableau 1 : Souches de *N. meningitidis* du sérotype B utilisées pour mesurer l'immunogénicité

Souche	Caractérisation de la souche						
	Sérotype/ Sous-type sérologique	Séquence Type	Complexe clonal	PorA (VR2)	fHBP [†]	NadA	NHBA
NZ98/254	B:4:P1.7-2,4	42	41/44	<u>P1.4</u>	P1.4	^x	<u>1.2</u>
H44/76	B:15:P1.7,16	32	32	P1.16	<u>1.1</u>	^x	2.1
N5/99	B:2b:P1.5,2	1 349	8	P1.2	2.8	<u>2.2</u>	11.4
M10713	B:ND:P1.17,16-3	136	41/44	P1.16-3	2.9	^x	<u>10</u>

†Schéma de classification de Novartis; ^x la souche n'abrite pas de gène NadA. Les variantes de l'antigène ou les peptides soulignés d'une ligne solide sont des homologues de ceux contenus dans le vaccin 4CMenB. Les anticorps contre la sous-variante 3.1 de l'antigène NadA sont considérés comme affichant une réactivité croisée avec la sous-variante 2.2 du NadA relevée dans la souche N5/99⁽⁷⁾; de même, des données précliniques indiquent que les anticorps générés contre l'antigène NHBA peptide 2 du vaccin afficheront une protection croisée contre les souches exprimant différents peptides du NHBA, y compris le peptide 10 que l'on trouve dans la souche M10713 (*Communication avec Novartis datant du 13 juin 2012*).

Chaque souche de référence a été sélectionnée pour une utilisation dans des essais du vaccin 4CMenB, car trois des quatre principales composantes antigéniques du vaccin n'étaient pas exprimées, étaient exprimées à de faibles niveaux ou étaient exprimées dans une variante mal appariée à la variante contenue dans le vaccin, sans réactivité croisée au cours de l'activité bactéricide du sérum.⁽¹³⁾ Autrement dit, les titres d'ABSh liés à chaque souche agissent comme une variable de substitution pour la réponse immunitaire stimulée par chaque protéine. Par exemple, chaque souche H44/76 exprime une sous-variante 1.1 de Novartis homologue, un antigène NHBA hétérologue et de la PorA, et elle n'abrite pas le gène NadA; par conséquent, lorsque le sérum est exposé à la souche H44/76, un titre d'ABSh est considéré comme représentant l'activité bactéricide relativement à la protéine fHBP.⁽¹⁸⁾

Les anticorps contre la sous-variante 3.1 de l'antigène NadA du vaccin sont considérés comme affichant une réactivité croisée par rapport à la sous-variante 2.2 du NadA se trouvant dans la souche N5/99⁽¹³⁾. Similairement, des données précliniques semblent indiquer que les anticorps générés contre le NHBA peptide 2 du vaccin afficheront une protection croisée contre des souches exprimant des peptides de NHBA différentes⁽¹²⁾, y compris le peptide 10 (*Communication personnelle avec Novartis*).

Les réponses de l'activité bactéricide du sérum suscitées par les vaccins comprenant des OMV sont, en grande partie, propres au sous-type sérologique (PorA). La PorA de la souche épidémique NZ98/254 en Nouvelle-Zélande était P1.7-2,4.

II.4. SYSTÈME DE TYPAGE ANTIGÉNIQUE DES MÉNINGOCOQUES (MENINGOCOCCAL ANTIGEN TYPING SYSTEM)

Le vaccin 4CMenB vise les protéines méningococciques exposées en surface, ainsi qu'il est décrit ci-dessus. Différentes souches méningococciques, y compris des souches ne faisant pas partie du séro groupe B, expriment chacune de ces protéines dans des mesures différentes. Ainsi, il est difficile de prévoir le niveau d'efficacité du vaccin en matière de prévention d'une maladie du séro groupe B causée par des souches dont l'immunogénicité n'a pas été testée. En outre, il n'est pas pratique de tester les réponses de l'ABSh à plusieurs centaines de sérotypes et de sous-types sérologiques du séro groupe B en utilisant des sérums de participants aux essais. Afin de relever ce défi, Novartis a mis au point le système de typage antigénique des méningocoques (MATS), ainsi qu'il est décrit par Donnelly et ses collègues.⁽¹⁹⁾ Il s'agit, plus précisément, de l'essai biologique du système MATS.

L'essai biologique du système MATS utilise un essai du dosage immunoenzymatique (ELISA) propre à un antigène, qui mesure la réactivité croisée immunologique et la quantité d'antigènes NHBA, NadA et fHbp dans un isolat de méningocoque d'une souche donnée. Si les quantités de protéines exprimées et leur réactivité croisée relative avec les composantes de vaccin détectées sont relativement élevées, on prévoit que le vaccin exercera une action de protection contre la souche concernée. Outre l'essai biologique du système MATS, les renseignements sur le géotypage de l'antigène PorA, obtenus à partir des souches de méningocoques soumises à des tests, sont utilisés pour prévoir si le vaccin 4CMenB produira une réponse immunitaire contre ces dernières. Des antisérums de lapin contre les trois protéines ont été utilisés pour créer les anticorps nécessaires pour le test ELISA. (Note : Dans ce cas-ci, le sérum de lapin est approprié, car, pour ce qui est de la protéine fHBP, un anticorps anti-fHBP est fabriqué par le sérum. Ce processus est indépendant de la capacité de la protéine fHBP méningococcique de se lier au facteur H du lapin et de l'inhiber⁽¹⁹⁾). L'essai biologique du système MATS est une méthode immunoenzymatique en sandwich propre à un

antigène, par lequel des extraits détersifs de quantités normalisées de souches *N. meningitidis* ont été ajoutés à différentes plaques ELISA pré-enduites individuellement avec des antisérums de lapin propres aux antigènes NHBA et NadA et à la protéine fHbp. Le degré auquel une souche bactérienne donnée se colle à une plaque ELISA est directement lié à la quantité de protéine cible exprimée par la souche bactérienne testée (p. ex. les antisérums NHBA capturent le NHBA exprimé par l'organisme d'essai). Afin de déterminer la quantité de protéines cibles exprimée par la souche d'essai, deux dilutions sérielles de l'extrait d'essai sont ajoutées à la plaque ELISA enduite d'anticorps. Dans des puits ELISA séparés, une quantité normalisée d'extraits préparés à partir de souches de référence est également ajoutée. La protéine cible capturée est ensuite détectée au cours d'un processus en sandwich par un autre anticorps de lapin propre à la protéine, et cet anticorps secondaire est biotinylé pour une réaction avec une streptavidine marquée au moyen d'une enzyme sur laquelle la réaction avec le substrat fournira le signal de couleur pour analyse quantitative. La comparaison des signaux donnés par la souche d'essai et la souche de référence permettra de déterminer la « puissance relative » de la souche d'essai.

Afin de déterminer la puissance relative dans l'essai biologique du système MATS qui est en corrélation avec la protection, un ensemble de souches a été testé dans le cadre de l'essai MATS, et avec des sérums regroupés (sur la base de l'ABSh) de participants à l'étude du vaccin qui ont affiché des titres d'ABSh importants (soit un titre égal ou supérieur à 8 si les titres de pré-immunisation étaient inférieurs à 4 ou un titre d'ABSh augmentant d'un facteur de 4 si le titre de pré-immunisation était égal ou supérieur à 4). La plus faible puissance relative donnée par les souches qui ont été tuées au cours de l'ABSh a été nommée « seuil bactéricide positif ». Des titres d'ABSh plus élevés ont été mis en corrélation avec une puissance relative (MATS) plus élevée.⁽¹⁹⁾ D'après cette étude, les seuils bactéricides positifs pour la protéine fHBP et les antigènes NHBA et NadA ont été établis à 2,1 %, 29,4 % et 0,9 %, respectivement.

Après l'essai biologique du système MATS, des renseignements supplémentaires sont également obtenus en associant simplement le génotype de l'antigène PorA. Si une souche donnée a le même génotype PorA que la souche NZ dans le vaccin 4CMenB, ce dernier est alors considéré comme garantissant une protection contre la souche. Par

conséquent, la couverture de la souche méningococcique du sérotype B a été définie par les auteurs comme la proportion de souches « qui démontrent une puissance relative supérieure au seuil bactéricide positif pour au moins un antigène du vaccin dans le test ELISA du système MATS ou qui sont associées au sous-type PorA du vaccin 4CMenB ». ⁽¹⁹⁾ Par la validation des seuils bactéricides positifs attribués, il a été démontré que le système MATS est peut-être un facteur de prédiction prudent de la protection du vaccin 4CMenB contre bon nombre de souches méningococciques. Par exemple, avec 124 souches méningococciques, 85 % ont été « tuées » sur la base de l'ABSh de sérums d'adultes regroupés, tandis que le système MATS a fait une estimation de seulement 72 % (intervalle de confiance à 95 % : de 55 à 81 %). ⁽¹⁹⁾ Cela dit, le système MATS constitue une prédiction *in vitro* de la protection, et la protection réelle contre la méningococcie du sérotype B au sein de la population reste inconnue. Les résultats de la recherche liée au système MATS au Royaume-Uni et au Canada sont représentés dans la section IV ci-après.

III. UTILITÉ, IMMUNOGÉNÉICITÉ, EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ DU VACCIN

III.1 MÉTHODES

Une stratégie de recherche documentaire exhaustive a été élaborée avec l'aide des services de la bibliothèque de Santé publique Ontario afin de définir des preuves pertinentes sur le vaccin expérimental contre le méningocoque du sérotype B, soit le vaccin 4CMenB. La stratégie de recherche a utilisé une combinaison de vedettes-matière et de mots-de-texte liés à l'organisme, au vaccin ET aux résultats de l'utilité/de l'immunogénicité/de l'efficacité/de l'innocuité afin de bien tenir compte d'un vaste ensemble de questions de recherche. En prévision de l'absence de données en matière d'utilité ou d'efficacité du nouveau vaccin 4CMenB, des termes de recherche similaires pour le vaccin OMV NZ (MeNZB^{MC}, Novartis Vaccines, anciennement Chiron), un composant du vaccin 4CMenB pour lequel on disposait de données relatives à l'efficacité, ont été inclus dans la stratégie de recherche. Les termes de recherche variaient en fonction des vedettes-matière utilisées par différentes bases de données, et sont présentés dans l'Annexe 1 pour Medline.

On a systématiquement effectué des recherches dans six bases de données électroniques le 4 janvier 2012 (Medline [de 1946 jusqu'à présent], Embase [de 1974 jusqu'au 3 janvier 2012], PsychINFO [de 1987 jusqu'à la quatrième semaine de décembre 2011], CINAHL [1981 jusqu'à présent], Cochrane Database of Systematic Reviews et Cochrane Central Register of Controlled Trials). On a obtenu 8 136 résultats. La recherche a ensuite été réduite à des articles en anglais et portant sur des humains publiés de 2005 jusqu'à présent, fournissant 2 459 résultats. La restriction par la date (de 2005 jusqu'à présent) a été choisie du fait que les résultats d'essai incluant la composante d'OMV (PorA) du vaccin utilisé en Nouvelle-Zélande avaient été publiés pour la première fois en 2005,⁽²⁰⁾ et que le recrutement pour les essais de phase II de Novartis utilisant le vaccin expérimental contre le méningocoque du séro groupe B avait commencé au début de 2006 (clinicaltrials.gov). Après élimination de 581 résultats en double, on a pu obtenir 1 878 résultats à l'aide de la stratégie de recherche.

Les titres et les extraits de tous les résultats ont été évalués de façon indépendante par rapport aux critères d'inclusion par deux examinateurs en parallèle utilisant le logiciel d'examen systématique en ligne (DistillerSR, Evidence Partners, Ottawa, Ontario, Canada). Les principaux critères d'inclusion comprenaient des études rédigées en anglais (essais cliniques en phase II ou III) évaluant l'utilité, l'immunogénicité, l'efficacité ou l'innocuité du vaccin 4CMenB chez les humains. Les critères d'inclusion secondaires incluaient des études rédigées en anglais évaluant l'efficacité du vaccin OMV NZ (MeNZB^{MC}) chez les humains. Au total, 55 résultats ont été retenus pour l'examen en texte intégral. Étant donné que le présent examen est axé sur le vaccin 4CMenB, des essais cliniques (en phases II et III) de pré-homologation et des études de surveillance de l'innocuité de post-homologation sur le vaccin OMV NZ ont été exclus et intégrés à titre de renseignements à l'appui. De même, des documents qui fournissent des explications sur des points d'analyse *a priori* définis (p. ex. corrélats de protection, « couverture » des souches) ont été relevés et intégrés à titre de renseignements à l'appui. On en a exclu des articles de synthèse, des lettres, des articles d'opinion, des commentaires et des études sur d'autres vaccins contre le méningocoque du séro groupe B, y compris le vaccin rLP2086 (en cours d'élaboration; Pfizer).

Une recherche mise à jour dans six bases de données a été menée le 27 février 2012, en utilisant les mêmes restrictions de langue et de date. Cette recherche a fourni 40 nouveaux résultats (et 26 résultats en double). Parmi ces résultats, on a relevé deux principaux articles de recherche supplémentaires évaluant le vaccin 4CMenB; ces articles sont inclus dans l'examen.^{(21),(22)} Une nouvelle recherche dans les six mêmes bases de données a été effectuée le 2 janvier 2013. Cette recherche a fourni 393 nouveaux résultats (et 87 résultats en double). Les titres et les extraits de tous les 306 résultats ont été évalués par rapport aux critères d'inclusion par un examinateur. La recherche n'a pas relevé de documents examinés par des pairs ayant été publiés depuis le 27 février 2012 et évaluant l'utilité, l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin 4CMenB chez les humains. Par la suite, un document répondant aux critères d'inclusion a été publié le 14 janvier 2013. Des données issues de ce document avaient déjà été incluses dans l'examen documentaire (affiches de conférence), mais des détails supplémentaires fournis dans le document ont été ajoutés au présent rapport.

En outre, le 30 novembre 2012, les titres des extraits issus de la conférence internationale sur le pathogène *Neisseria* de 2012 et de la réunion de la European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) de 2012 ont été évalués par un seul examinateur. Six titres (représentant trois essais uniques) répondaient aux critères d'inclusion, et ces affiches ont été obtenues auprès du fabricant.

Une recherche finale des articles publiés dans Medline depuis le 2 janvier 2013 a été menée le 7 novembre 2013; elle a donné 112 résultats. L'évaluation des titres et des extraits a été menée par un examinateur et a permis de repérer deux articles supplémentaires à partir desquels des données avaient déjà été déclarées dans des affiches de conférence.

Huit documents examinés par des pairs et neuf extraits de conférence répondaient aux principaux critères d'inclusion pour le vaccin 4CMenB. Afin de garantir une rigueur scientifique, l'extraction des données de ces études sur le vaccin a été effectuée par deux examinateurs indépendants en parallèle, en utilisant des formulaires d'extraction de données électroniques (à l'exception des affiches de conférence de 2012 et des recherches documentaires supplémentaires menées le 14 janvier et le novembre 2013,

pour lesquelles des données ont été extraites par un seul examinateur). Des données supplémentaires sous la forme de 11 affiches de conférence et de données non publiées en dossier de Novartis ont été fournies par le fabricant, et des renseignements d'études issus de clinicaltrials.gov ont été utilisés pour compléter les documents publiés et les affiches de conférence issues des essais n'étant pas encore publiés. Parmi toutes les sources, 8 documents et 11 affiches de conférence déclarant des données de 12 essais en phase II ou III sur le vaccin 4CMenB ont été inclus dans le présent examen. Quatre documents supplémentaires sur l'efficacité du vaccin OMV NZ ont été inclus selon les critères d'inclusion secondaires; l'extraction des données de ces quatre études a été effectuée par un seul examinateur (c.-à-d. non systématique).

Selon les méthodes du CCNI,⁽²³⁾ des tableaux sommaires détaillés ont été préparés; ces derniers organisent les renseignements extraits. L'évaluation de la qualité a été effectuée par un seul examinateur. Plus précisément, chaque étude a été classée selon le niveau de preuve (conception de l'étude) et la qualité globale (voir le Tableau 2 et le Tableau 3, respectivement, pour des critères précis), à l'aide des méthodes du troisième groupe d'étude des U.S. Preventative Services décrites par Harris et collègues.⁽²⁴⁾ Ce groupe d'étude offre un ensemble de paramètres et de directives opérationnels pour l'évaluation de la qualité d'études individuelles dans cinq conceptions différentes, notamment : des examens systématiques, des études comparatives, des essais comparatifs randomisés et des études de l'exactitude des diagnostics.⁽²⁴⁾ Chaque étude qui répondait aux critères d'inclusion principaux ou secondaires de cet examen a été cotée comme bonne, passable ou médiocre.⁽²⁴⁾ La qualité a été évaluée pour les manuscrits publiés uniquement, et non pour les affiches de conférence, car l'évaluation de la qualité de ces essais exige des renseignements qui devraient être inclus dans des manuscrits publiés, mais qui n'ont pas été inclus dans les procédures de conférence.

Tableau 2 : Niveaux de données probantes selon la conception de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures des résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 3 : Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale ».
Médiocre	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris *et al.* (2001)⁽²⁴⁾.

III.2 RÉSULTATS

Au moment de la réalisation du présent examen, on a inclus dans ce dernier 8 documents et 11 affiches de conférence déclarant des données de 12 essais en

phase II ou III sur le vaccin 4CMenB et répondant aux principaux critères d'inclusion. Quatre études de l'efficacité du vaccin OMV NZ répondaient aux critères d'inclusion secondaires. Des données justificatives supplémentaires issues de quatre études de surveillance de l'innocuité du vaccin OMV NZ après homologation sont résumées ci-après, et les conclusions de cinq études en phase II ou III évaluant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin OMV NZ figurent en annexes.

III.2.1. UTILITÉ ET EFFICACITÉ DU VACCIN 4CMENB

Il n'y a actuellement aucune étude publiée sur l'utilité du vaccin 4CMenB, et son efficacité demeure inconnue.

III.2.2. IMMUNOGÉNICITÉ DU VACCIN 4CMENB

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB a été mesurée et déclarée chez environ 5 800 participants inscrits dans 12 essais. Ces études sont résumées ci-après; dans le Tableau 4, elles sont résumées par groupe d'âge : 12 mois ou moins, de 12 à 24 mois, de 2 à 10 ans, de 11 à 17 ans et 18 ans et plus.

Nourrissons de 12 mois ou moins

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les nourrissons a été mesurée chez environ 3 700 participants en bonne santé inscrits dans neuf essais cliniques menés en Europe et en Amérique du Sud.^{(13),(25),(26),(27),(22),(28),(29),(30),(31),(32),(33)} Les calendriers de vaccination des nourrissons ci-après ont été souvent évalués avec une administration concomitante de vaccins adaptés à l'âge : trois doses administrées à 2, 3 et 4 mois; trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois avec ou sans dose de rappel à 12 mois; trois doses administrées entre 6 et 8 mois, 60 jours plus tard et à 12 mois.^{(26),(34)}

Deux petits essais randomisés en phase II^{(13),(25)} ont comparé l'immunogénicité du vaccin 4CMenB à celle du vaccin expérimental recombinant contre le méningocoque du séro groupe B (rMenB), qui est le vaccin 4CMenB sans OMV, chez des nourrissons au Royaume-Uni. Les résultats présentés ci-après ne s'appliquent qu'au vaccin 4CMenB complet, et non au vaccin rMenB. Dans un essai multicentrique mené par Findlow et al. (2010)⁽¹³⁾, 46 des 147 nourrissons participants ont été répartis aléatoirement pour

recevoir quatre doses du vaccin 4CMenB à 2, 4, 6 et 12 mois avec des vaccins pour nourrissons au Royaume-Uni (voir le [Tableau 4](#) pour connaître les vaccins co-administrés à chaque visite). Un mois après les deuxième et troisième doses du vaccin 4CMenB, de 74 à 100 % et de 85 à 95 % des nourrissons affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 face aux souches de référence H44/76, N5/99 et NZ98/254, par rapport à de 9 à 14 % des nourrissons à la ligne de référence avant vaccination. Six mois après la troisième dose du vaccin 4CMenB, et avant l'administration de la quatrième dose, entre 34 et 89 % des nourrissons ont atteint le seuil d'anticorps. Un mois après l'administration de la quatrième dose, de 93 à 100 % des participants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 face aux souches de référence. Les réponses étaient plus faibles contre les souches (du Royaume-Uni) M01 240101 (B:NT:P1.19-1,15-11: ST-1049 cc269), M01 240364 (B:2a:P1.5,2: ST-11 cc11) et M01 240355 (B:1:P1.22,14: ST-213 cc213), qui ont exprimé diverses variantes d'antigènes de vaccin avec des niveaux d'anticorps atteints par de 0 à 47 % des nourrissons, un mois après la troisième dose, et par de 4 à 75 % d'entre eux un mois après la quatrième dose. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh comparativement à la ligne de référence avant vaccination (≥ 8 pour les participants affichant un titre d'ABSh inférieur à 2 avant la vaccination), a été atteinte contre des souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 par de 55 à 94 % des nourrissons un mois après la deuxième dose, par de 78 à 92 % d'entre eux un mois après la troisième dose, et par de 84 à 97 % d'entre eux un mois après la quatrième dose. Dans l'ensemble, les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps étaient plus faibles pour la souche de référence NZ98/254. Les TMG pour les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 étaient les suivants : 28,0; 104,0 et 6,6 un mois après la deuxième dose; 30,0; 126,0 et 19,0 un mois après la troisième dose; et 106,0; 629,0 et 29,0 un mois après la quatrième dose. En résumé, le vaccin 4CMenB a stimulé les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 chez de 74 à 100 % des nourrissons après deux doses au moins. Cependant, six mois après la troisième dose, entre 11 et 66 % des nourrissons n'atteignaient plus le seuil d'anticorps (avant de recevoir la quatrième dose).

Dans un essai unicentrique mené par Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾, 30 des 60 nourrissons participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin 4CMenB entre 6 et

8 mois, 60 jours plus tard, ainsi qu'à 12 mois. Le vaccin contre le méningocoque du sérotype C et *Haemophilus influenzae* de type b (MCCV-Hib; Menitorix^{MD}, GlaxoSmithKline) ont également été administrés à 12 mois. Un mois après l'administration des deuxième et troisième doses du vaccin 4CMenB, de 95 à 100 % des nourrissons affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 face aux trois souches de référence (H44/76, N5/99 et NZ98/254), comparativement à de 0 à 29 % des nourrissons à la ligne de référence avant vaccination. Un mois après la vaccination, les TMG pour chacune des trois souches de référence variaient de 27 à 534 après la deuxième dose et de 44 à 906 après la troisième dose, par rapport à une plage de 1 à 1,70 à la ligne de référence. Les concentrations moyennes géométriques (CMG) d'IgG propres au NHBA-GNA1030 étaient de 2 912 µg/mL (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 2 178, 3 894) après la deuxième dose par rapport à 3 521 µg/mL (IC à 95 % : 2 739, 4 527) après la troisième dose, comparativement à 21 µg/mL (IC à 95 % : 18, 24) à la ligne de référence. En résumé, des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 face aux trois souches de référence ont été atteints par au moins 95 % des nourrissons après l'administration d'au moins deux doses du vaccin 4CMenB (entre 6 et 8 mois, 60 jours plus tard, et à 12 mois). Les TMG variaient de 27 à 906 face aux souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 (comparativement à une plage allant de 1 à 1,70 à la ligne de référence) et les CMG d'IgG liées au NHBA étaient d'au moins 2 912 µg/mL, un mois après la vaccination.

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB avec ou sans utilisation de paracétamol (acétaminophène) chez 367 nourrissons en Europe, en Argentine et au Chili, a été comparée dans un essai randomisé multicentrique en phase II mené par Prymula *et al.* (2011).⁽²⁶⁾ Tous les nourrissons ont reçu trois doses du vaccin 4CMenB à 2, 3 et 4 mois. La moitié d'entre eux ont été répartis aléatoirement pour également recevoir trois doses de paracétamol (de 10 à 15 mg/kg par dose) avec chaque vaccination (une dose avant la vaccination, et deux autres doses avec des intervalles de quatre à six heures après la vaccination). Infanrix hexa^{MD} (GlaxoSmithKline) et Prevnar^{MD} (Wyeth Pharmaceuticals, désormais nommé « Pfizer ») ont aussi été administrés à tous les participants. Dans cette étude, des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 face aux

souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 ont été atteints par 100 %, par 99 % et par de 75 à 78 % des nourrissons, respectivement, un mois après qu'ils ont reçu trois doses du vaccin 4CMenB avec ou sans paracétamol.

Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾ ont comparé trois différents lots de vaccins dans un vaste essai randomisé multicentrique en phase III mené dans cinq pays européens. Des données d'immunogénicité de cette étude ont été initialement obtenues à partir d'une affiche de conférence de Vesikari *et al.* (2010)⁽²⁷⁾ ainsi que de données en dossier de Novartis, mais elles ont été mises à jour depuis sur la base de la publication. Parmi les 3 630 nourrissons participants, 1 968 ont reçu chacun l'un des trois lots de vaccin 4CMenB à 2, 4 et 6 mois, avec Infanrix hexa^{MD} (GlaxoSmithKline) et un vaccin conjugué 7-valent contre le pneumocoque (Prenar^{MD}, Pfizer). Parmi ces 1 968 nourrissons, 1 183 ont été inclus dans une analyse de l'immunogénicité primaire selon l'intention de traiter modifiée impliquant trois souches méningococciques de référence du séro groupe B (H44/76-SL, 5/99 et NZ 98/254). La souche M10713 a été définie comme étant une souche de référence adéquate pour l'antigène NHBA après le début de l'étude et, ainsi, son immunogénicité n'a été mesurée que chez 100 nourrissons. On a constaté que les trois lots de vaccin 4CMenB avaient des TMG similaires contre chaque souche de référence un mois après l'administration de la troisième dose de vaccin 4CMenB (les TMG étaient les plus élevés contre la souche N5/99, allant de 598 à 681 dans les trois lots), et ces lots ont été combinés par les auteurs d'étude pour l'analyse de la séroprotection. Avant la vaccination, de 1 à 4 % des nourrissons affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254, tandis que 33 % des nourrissons évalués affichaient ce titre contre la souche M10713. Un mois après la troisième dose, des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 ont été atteints par 100 % des nourrissons contre les souches H44/76 et N5/99, et par 84 % d'entre eux contre les souches NZ98/254 et M10713.

Gossger *et al.* (2012)⁽²²⁾ ont comparé l'immunogénicité de trois différents calendriers de vaccination avec le 4CMenB chez 1 571 des 1 885 nourrissons participant à un essai multicentrique en phase IIB mené à 60 sites dans six pays européens. Les trois calendriers de vaccination étaient les suivants : administration concomitante du

vaccin 4CMenB avec Infanrix hexa^{MD} (GlaxoSmithKline) et des vaccins conjugués 7-valent contre le pneumocoque (Prevna^{MD}, Pfizer) à 2, 4 et 6 mois; administration concomitante du vaccin 4CMenB avec Infanrix hexa^{MD} et des vaccins conjugués 7-valent contre le pneumocoque à 2, 3 et 4 mois; et administration du vaccin 4CMenB à 2, 4 et 6 mois en alternance avec Infanrix hexa^{MD} et Prevna^{MD} à 3, 5 et 7 mois. Un groupe témoin de 314 nourrissons a reçu uniquement Infanrix hexa^{MD} et Prevna^{MD} à 2, 3 et 4 mois. Une population participant à une analyse selon l'intention de traiter modifiée a été utilisée et n'incluait que ceux qui avaient reçu un vaccin expérimental et qui avaient fourni des échantillons de sérum évaluables avant et après l'immunisation (n=1 636, dont 1 374 ont reçu le vaccin 4CMenB et 262 ont reçu un vaccin systématique uniquement).

Dans cette étude, la séroprotection a été définie comme un titre d'ABSh interpolé égal ou supérieur à 1:5 contre des souches de référence H44/76, N5/99 et NZ98/254 (ce critère a été choisi pour garantir que le niveau inférieur de l'intervalle de confiance à 95 % soit au-dessus de 1:4 pour l'estimation ponctuelle). Pour qu'une proportion importante d'enfants atteigne le seuil d'anticorps, le niveau inférieur de l'intervalle de confiance à 95 % de la proportion d'enfants affichant un titre interpolé égal ou supérieur à 1:5 devait être supérieur ou égal à 70 %, pour chacune des trois souches de référence. Selon ce critère, la séroprotection a été atteinte dans tous les groupes quel que soit le calendrier de vaccination des nourrissons un mois après la troisième dose du vaccin 4CMenB avec des proportions allant de 79,0 % (IC à 95 % : 75,2 %; 82,4 %) à 100 % (IC à 95 % : 98,6 %; 100 %), comparativement à entre 4,4 % (IC à 95 % : 2,2 %; 7,7 %) et 5,3 % (IC à 95 % : 2,8 %; 9,1 %) dans le groupe témoin. Pour les souches de référence H44/76 et N5/99, la proportion d'enfants était égale ou supérieure à 99 % après la troisième dose du vaccin 4CMenB. Pour la souche NZ98/254, la proportion d'enfants affichant des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 était supérieure parmi les enfants qui avait reçu le vaccin 4CMenB sans Infanrix hexa^{MD} et Prevna^{MD} (86,1 % [IC à 95 % : 82,9 %; 89,0 %]) comparativement à l'administration concomitante des trois vaccins (79,0 % [IC à 95 % : 75,2 %; 82,4 %] à 2, 4 et 6 mois et 81,7 % [IC à 95 % : 76,6 %; 86,2 %] à 2, 3 et 4 mois). De même, les TMG étaient, de façon constante, inférieurs un mois après la troisième dose du vaccin 4CMenB chez les nourrissons dans les deux groupes ayant reçu une administration concomitante

comparativement au groupe ayant reçu le vaccin 4CMenB à différentes occasions des vaccins systématiques : 82 pour l'administration concomitante à 2, 4 et 6 mois et 83 pour l'administration concomitante à 2, 3 et 4 mois par rapport à 110 pour l'administration non concomitante à 2, 4 et 6 mois pour la souche H44/76; 323 et 520 par rapport à 669, respectivement, pour la souche N5/99; et 11 et 12 par rapport à 17, respectivement, pour la souche NZ98/254. En outre, des CMG d'IgG contre l'antigène NHBA, élevées dans une population selon le protocole et analysées selon l'immunisation, étaient également supérieures lorsque le vaccin 4CMenB était administré seul (4 342 U/ml, IC à 95 % : 4 067, 4 635) comparativement à une administration concomitante (3 332 U/ml [IC à 95 % : 3 120, 3 558] à 2, 4 et 6 mois et 3 211 U/ml [IC à 95 % : 2 949, 3 495] à 2, 3 et 4 mois).

À titre de paramètre d'immunogénicité secondaire, Gossger *et al.* (2012)⁽²²⁾ ont évalué la non-infériorité de l'administration concomitante à 2, 4 et 6 mois en comparant les titres atteints un mois après la troisième dose du vaccin 4CMenB, aux titres atteints un mois après la troisième dose du vaccin 4CMenB, selon chacun des deux autres calendriers de vaccination (administration concomitante du vaccin 4CMenB avec des vaccins systématiques à 2, 3 et 4 mois; administration du vaccin 4CMenB à 2, 4 et 6 mois; et administration de vaccins systématiques à 3, 5 et 7 mois). Le critère de non-infériorité pré-spécifié a été défini comme une différence de 0 % dans la proportion de nourrissons affichant un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 avec un niveau inférieur d'intervalle de confiance à 95 % supérieur à -10 %, contre la souche de référence. Sur la base de ce critère, la non-infériorité a été atteinte dans toutes les comparaisons, sauf pour la différence dans l'administration concomitante à 2, 4 et 6 mois par rapport à l'administration du vaccin 4CMen à différentes occasions des vaccins systématiques, pour la souche NZ98/254 (-7,1 % [IC à 95 % : -11,7 %; -2,6 %]). Le critère de non-infériorité pour les rapports de TMG (défini comme le niveau inférieur de l'intervalle de confiance à 95 % supérieur à 0,5 pour chaque souche de référence) a été atteint dans toutes les comparaisons. Par exemple, les rapports de TMG des titres d'ABSh pour l'administration concomitante à 2, 4 et 6 mois divisés par ceux de l'administration concomitante à 2, 3 et 4 mois, étaient de 1,01 (IC à 95 % : 0,90; 1,49) et de 1,10 (IC à 95 % : 0,91; 1,32) pour les souches H44/76 et NZ98/254, respectivement, et légèrement supérieurs à 1,61 (IC à 95 % : 1,41; 1,84) pour la souche N5/99, un mois

après la troisième dose du vaccin 4CMenB. En résumé, au moins 79 % des nourrissons affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 après trois doses du vaccin 4CMenB. En outre, la non-infériorité avec l'administration concomitante des vaccins a été démontrée dans toutes les comparaisons, sauf pour l'administration du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques à différentes occasions par rapport à leur administration concomitante à 2, 4 et 6 mois contre la souche NZ98/254 (l'ancien groupe affichant des TMG plus élevés).

À titre de prolongation de l'essai multicentrique de comparaison des lots, ainsi qu'il a été décrit précédemment, Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾ ont évalué l'immunogénicité d'une quatrième dose du vaccin 4CMenB administrée à 12 mois. Des données de cette étude ont initialement été extraites d'une affiche de conférence (Vesikari *et al.* [2011]⁽²⁸⁾) et ont été mises à jour depuis afin de refléter la publication. Dans cette étude, 1 555 enfants antérieurement vaccinés avec trois doses du vaccin 4CMenB (selon le calendrier d'immunisation primaire à 2, 4 et 6 mois) ont été répartis aléatoirement pour recevoir une quatrième dose à 12 mois contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (Priorix-Tetra^{MC}, GlaxoSmithKline), ou ont reçu une dose séparée à 13 mois. Du sang a été prélevé pour une mesure de l'immunogénicité dans un sous-ensemble de 437 participants (juste un peu plus du quart des participants; groupe ayant reçu une administration *concomitante*, n = 224; groupe ayant reçu une administration *séparée*, n = 213). Par ailleurs, les sérums de 100 enfants dans le groupe testé par administration concomitante ont été testés contre la souche M10713. La proportion d'enfants affichant des titres d'ABSh avant la dose de rappel égaux ou supérieurs à 1:5 à 12 mois était de 81 % (355/437) contre la souche H44/76, de 99 % (429/434) contre la souche N5/99, de 22 % (96/437) contre la souche NZ98/254, et de 61 % (61/100) contre la souche M10713. Un mois après la dose de rappel du vaccin 4CMenB (avec ou sans Priorix-Tetra^{MC}), tous les participants (100 %) ont atteint un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 contre les souches H44/76 et N5/99, tandis que 95 % ont atteint les critères de séroprotection contre la souche NZ98/254; et 97,5 % contre la souche M10713. Les TMG et les rapports de TMG (avant et après la vaccination) contre chacune des souches de référence étaient également similaires un mois après l'administration de la dose de rappel du vaccin 4CMenB avec ou sans Priorix-Tetra^{MC}. En résumé, les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 contre quatre souches de

référence ont été atteints chez de 94 à 100 % des nourrissons après l'administration d'une quatrième dose du vaccin 4CMenB à 12 mois, avec ou sans administration concomitante de Priorix-Tetra^{MC}.

La persistance immunitaire après l'administration du vaccin 4CMenB a été évaluée à 24 mois (de vie), 12 mois après une série de vaccins administrés aux nourrissons et l'administration d'une dose de rappel à 1 an, ainsi qu'à 40 mois, 28 mois après une série de vaccins administrés aux nourrissons et l'administration d'une dose de rappel à 1 an. Dans une étude multicentrique en phase II et III menée par Kimura *et al.* (2011)⁽²⁹⁾, une prolongation de l'étude de Vesikari *et al.* (2011)⁽²⁸⁾ décrite précédemment, en République tchèque et en Finlande, la persistance de la réponse immunitaire 12 mois après une dose de rappel du vaccin 4CMenB a été évaluée chez 300 enfants antérieurement vaccinés avec le 4CMenB à l'état de nourrisson (à 2, 4 et 6 mois et à 12 mois). Un mois après la dose de rappel, de 94 à 100 % des enfants dans cette cohorte ont affiché un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254. À 24 mois, la proportion d'enfants qui n'atteignaient plus le seuil d'anticorps était de 38 % contre la souche H44/76, de 3 % contre la souche N5/99, et de 83 % contre la souche NZ98/254.

À titre de prolongation de l'étude de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾, Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Snape *et al.* (2013)⁽³¹⁾ ont indiqué une persistance immunitaire 28 mois après l'administration des quatre doses du vaccin 4CMenB (à 2, 4, 6 et 12 mois) ou d'une dose unique à 12 mois. Parmi les 19 enfants ayant reçu les quatre doses, 65 %, 76 %, 41 % et 67 % affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les souches méningococciques H44/76, N5/99, NZ98/254 et M10713, respectivement. Ces enfants ont reçu une cinquième dose du vaccin 4CMenB à 40 mois, et l'immunogénicité a été mesurée un mois plus tard. À ce moment-là, de 95 à 100 % des enfants atteignaient le seuil de séroprotection, selon la souche de référence. (Les résultats du groupe immunisé à 12 mois ne sont présentés que pour la section ci-après liée aux enfants âgés de 12 à 24 mois.)

Phillip *et al.* (2012)⁽³²⁾ et Snape *et al.* (2012)⁽³³⁾ ont présenté les résultats d'une étude de prolongation similaire de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾. Dans cette étude, 14 enfants qui

avaient reçu le vaccin 4CMenB à 6, 8 et 12 mois ont affiché une séroprotection mesurée à 40 mois, avant de recevoir une dose de rappel. Avant l'administration de la quatrième dose du vaccin 4CMenB, des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 ont été observés chez 35 % des participants contre la souche 44/76-SL, chez 100 % d'entre eux contre la souche N5/99, chez 14 % d'entre eux contre la souche NZ 98/254, et chez 79 % d'entre eux contre la souche M10713. La séroprotection s'est améliorée après l'administration de la dose de rappel du vaccin; ainsi, un mois plus tard, de 92 à 100 % des participants atteignaient des seuils d'anticorps contre les souches de référence.

Enfants de 12 à 24 mois

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les enfants âgés de 12 à 24 mois a été mesurée chez environ 340 participants en bonne santé dans quatre essais cliniques en Europe.^{(13),(34),(29),(30),(36)} Les calendriers de vaccination suivants ont été évalués : une dose unique à 12 mois, deux doses à 12 et 14 mois, ou à 13 et 15 mois, et une troisième dose à 24 mois.

Dans l'étude de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾, 23 des 147 enfants de deux mois participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose unique du vaccin 4CMenB à 12 mois, avec des vaccins pour nourrisson du Royaume-Uni (Note : Seul Menitorix^{MD} a été administré de façon concomitante avec le vaccin 4CMenB à 12 mois, et l'immunogénicité a été évaluée un mois plus tard). À 13 mois, 73 % des enfants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 contre les souches H44/76 et N5/99, comparativement à de 0 à 18 % à la ligne de référence avant la vaccination, et 18 % des enfants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 contre la souche NZ98/254, comparativement à 0 % à la ligne de référence avant la vaccination. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh par rapport à la ligne de référence avant la vaccination (ou d'un facteur de 8 ou plus pour les participants affichant un titre d'ABSh inférieur à 2 avant la vaccination), a été atteinte par 36 % des enfants contre la souche H44/76, par 59 % d'entre eux contre la souche N5/99, et par 9 % d'entre eux contre la souche NZ98/254. Un mois après la vaccination, les TMG de l'ABSh étaient de 6,0 (IC à 95 % : 3,5; 10,0); de 8,0 (IC à 95 % : 4,2; 15,0) et de 1,7 (IC à 95 % : 1,1; 2,5) pour les souches 44/76, 5/99 et

NZ98/254, respectivement. En résumé, les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les trois souches de référence ont été atteints par 18 % (contre la souche NZ98/254) et par 73 % (contre les souches H44/76 et N5/99) des enfants un mois après l'administration d'une dose unique du vaccin 4CMenB (à 12 mois de façon concomitante avec Menitorix^{MD}). La séroconversion a été atteinte par 9 % (contre la souche NZ98/254), 36 % (contre la souche H44/76) et 59 % (contre la souche N5/99) des enfants un mois après la vaccination.

Dans un essai multicentrique en phase II mené par Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011)⁽³⁴⁾, en Europe, en Argentine et au Chili, 402 enfants n'ayant reçu que des vaccins systématiques, Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD}, dans l'essai de Vesikari *et al.* (2010)⁽²⁷⁾ décrit ci-dessus, ont été répartis aléatoirement pour recevoir deux doses du vaccin 4CMenB à 12 et 14 mois ou à 13 et 15 mois. Les deux groupes ont également reçu des vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (Priorix-Tetra^{MC}, GlaxoSmithKline) à 12 mois. Du sang a été prélevé pour la mesure de l'immunogénicité dans un sous-ensemble incluant jusqu'à 232 participants. Quel que soit le calendrier de vaccination, tous les enfants (100 %) ont atteint un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 contre les souches H44/76 et N5/99 un mois après la deuxième dose du vaccin 4CMenB, comparativement à 1,5 ou 5,5 % d'entre eux à la ligne de référence avant vaccination (12 mois). Pour la souche NZ98/254, 96 % et 100 % des enfants ont atteint ce titre dans le groupe vacciné à 12 et 14 mois et dans celui vacciné à 13 et 15 mois, respectivement. Les TMG et les rapports de TMG (avant et après la vaccination) un mois après la deuxième dose du vaccin 4CMenB étaient similaires dans les deux groupes, et ils étaient les plus faibles contre la souche NZ98/254 avec des valeurs de 43 (CI de 95 % : 38, 49) dans le groupe d'enfants vaccinés à 12 et 14 mois (également vaccinés avec Priorix-Tetra^{MC} à 12 mois) et de 32 (IC à 95 % : 26, 40) dans le groupe d'enfants vaccinés à 13 et 15 mois. Les CMG d'IgG (unités non indiquées) pour l'antigène dans chaque groupe étaient de 5 698 (IC à 95 % : 5 030, 6 454) et de 7 154 (IC à 95 % : 5 880, 8 704) un mois après la deuxième dose du vaccin 4CMenB. En résumé, le vaccin 4CMenB a stimulé les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 chez au moins 96 % de ces enfants âgés de 12 à 15 mois après deux doses du vaccin 4CMenB (avec ou sans l'administration concomitante de Priorix-Tetra^{MC}).

Pour les enfants auxquels le vaccin 4CMenB a été administré entre 12 et 24 mois, la persistance de la séroprotection a été mesurée 9 ou 10 mois après la vaccination dans une étude, et 28 mois après la dernière vaccination dans un autre petit groupe. Dans l'étude en phase II et III menée par Kimura *et al.* (2011)⁽²⁹⁾, une prolongation de l'essai de Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011)⁽³⁴⁾ décrit précédemment, la persistance de la réponse immunitaire à 24 mois a été mesurée chez 86 enfants qui avaient antérieurement reçu deux doses du vaccin 4CMenB soit à 12 et 14 mois, soit à 13 et 15 mois. Dans ce sous-ensemble de 86 enfants, au moins 99 % d'entre eux affichaient un titre d'anticorps égal ou supérieur à 1:5 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 un mois après la deuxième dose du vaccin 4CMenB (tel qu'il a été mesuré dans l'étude de Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* [2011]⁽³⁴⁾). À 24 mois, les proportions suivantes d'enfants n'atteignaient plus le seuil d'anticorps : 29 % contre la souche H44/76; 3,5 % contre la souche N5/99 et 85 % contre la souche NZ98/254. Dans un groupe témoin d'enfants n'ayant jamais reçu le vaccin 4CMenB (n = 112) âgés de 24 à 26 mois, 3 % ou moins d'entre eux ont atteint des titres d'anticorps égaux ou supérieurs à 1:5 contre les souches de référence. La cohorte de 86 enfants a reçu une troisième dose du vaccin 4CMenB à 24 mois; un mois plus tard, 100 % des enfants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:5 contre chacune des trois souches. En résumé, des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 contre les trois souches de référence ont été atteints chez au moins 99 % des enfants après l'administration de deux doses du vaccin à 12 et 14 mois ou à 13 et 15 mois. Cependant, 9 ou 10 mois plus tard, ce seuil d'anticorps n'était plus atteint par 29 % (contre la souche H44/76), par 3,5 % (contre la souche N5/99) et par 85 % (contre la souche NZ98/254) des nourrissons. Une troisième dose du vaccin 4CMenB administré à 24 mois a stimulé les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:5 chez 100 % des enfants.

Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Snape *et al.* (2013)⁽³¹⁾ ont mesuré la séroprotection à 40 mois chez 8 enfants qui avaient reçu une dose unique du vaccin 4CMenB à 12 mois dans le cadre de l'étude de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾. Au total, 38 % des enfants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 contre la souche H44/76; 0 % d'entre eux, contre les souches N5/99 et NZ 98/254; et 25 % d'entre eux, contre la souche M10713. Dans

ce petit groupe, les titres se sont améliorés après l'administration de doses de rappel à 40 et 42 mois; ainsi, un mois après la deuxième dose de rappel, 100 % des enfants ont démontré des titres de séroprotection contre les quatre souches.

Enfants de 2 à 10 ans

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB apparente chez les enfants âgés de 2 à 10 ans a été étudiée chez moins de 100 enfants, par deux groupes de recherche. Le groupe « témoin » inclus dans la prolongation de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾ liée aux études de Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et de Snape *et al.* (2013)⁽³¹⁾ comportait 43 enfants n'ayant jamais reçu le vaccin 4CMenB et dont l'immunogénicité a été mesurée avant chacune des deux doses du vaccin 4CMenB et un mois après ces dernières, à 40 et 42 mois. Après la première dose, de 65 à 90 % des enfants affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les souches de référence. Un mois après la deuxième dose du vaccin, 100 % des enfants affichaient des titres d'ABSh égaux ou inférieurs à 1:4 contre les souches 44/76-SL et 5/99, 94 % d'entre eux montraient une séroprotection contre la souche NZ 98/254, et 89 % présentaient une séroprotection contre la souche M10713.

De même, Phillip *et al.* (2012)⁽³²⁾ et Snape *et al.* (2012)⁽³³⁾ ont administré le vaccin 4CMenB au groupe « témoin » dans leur prolongation de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾. On a administré à 41 tout-petits deux doses du vaccin 4CMenB à 40 et 42 mois, et l'immunogénicité a été mesurée avant l'immunisation, ainsi qu'un mois après chaque dose. Un mois après la première dose, 62 % de ces tout-petits affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les souches de référence NZ 98/254 et M10713, 85 % d'entre eux présentaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre la souche 5/99, et 71 % d'entre eux montraient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre la souche 44/76-SL. Après la deuxième dose, la séroprotection s'est améliorée de sorte que 100 % des tout-petits affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les souches 44/76-SL, 5/99 et NZ98/254. Au total, 71 % des tout-petits montraient une séroprotection contre la souche M10713.

Adolescents de 11 à 17 ans

L'immunogénicité de calendriers de vaccination avec une, deux ou trois doses du vaccin 4CMenB a été comparée dans un vaste essai multicentrique « contrôlé par

placebo » en phase IIB/III mené par Santolaya *et al.* (2012)⁽²¹⁾, à six sites au Chili. Au total, 1 631 adolescents âgés de 11 à 17 ans ont reçu quatre injections à 0, 1, 2 et 6 mois; les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir jusqu'à trois doses du vaccin 4CMenB avec une injection de contrôle lorsqu'une dose de vaccin 4CMenB n'était pas prévue, de sorte que chaque participant a reçu quatre injections en six mois. L'injection de contrôle de 0,5 mL comprenait 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium dans 10 millimoles d'une solution tampon d'histidine contenant elle-même de 110 à 120 millimoles de solution saline. Parmi les 1 631 participants, 1 378 (84 %) ont passé des évaluations après les trois premières injections administrées à 0, 1 et 2 mois. À six mois, 1 431 (88 %) ont poursuivi leur participation; et parmi ceux-ci, 456 ont reçu une dose du vaccin 4CMenB, et 975 ont reçu une injection de contrôle. Du sérum a été prélevé à la ligne de référence et un mois après chaque injection. À 7 mois, on a analysé les sérums de 367 (80 %) des 456 participants ayant reçu une dose du vaccin 4CMenB à 6 mois; et de 794 (81 %) des 975 participants ayant reçu une injection de contrôle à 6 mois. Le principal paramètre d'immunogénicité était le pourcentage de participants affichant un titre d'ABSh de protection égal ou supérieur à 1:4.

Un mois après la première dose du vaccin 4CMenB, un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 a été atteint par plus de 90 % des adolescents contre toutes les souches testées. Un mois après la mise en œuvre d'un calendrier de deux ou trois doses du vaccin, au moins 99 % des participants affichaient un titre égal ou supérieur à 1:4 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254, tandis que de 92 à 96 % des participants répondaient à ce critère un mois après avoir reçu une dose unique. La proportion de participants présentant un titre égal ou supérieur à 1:4 à la ligne de référence avant vaccination pour tous les adolescents dans cette étude variait de 28 à 47 %. Dans les calendriers de vaccination à trois doses, les TMG (contrôle informatisé pour le groupe de vaccin et le centre d'études) face à chaque souche de référence étaient régulièrement plus élevés après la troisième dose, comparativement à un mois après la deuxième dose, même si les intervalles de confiance de 95 % se chevauchaient. Les TMG étaient également plus élevés lorsque les deuxième et troisième doses étaient administrées à un intervalle plus grand. Par exemple, un mois après la troisième dose, les TMG contre la souche H44/76 étaient de 240 (IC à 95 % : 205, 280) lorsque le

vaccin était administré à 0, 1 et 2 mois; de 259 (IC à 95 % : 188, 357) lorsque le vaccin était administré à 0, 2 et 6 mois; et de 324 (IC à 95 % : 236, 443) lorsque le vaccin était administré à 0, 1 et 6 mois. La plus longue durée de suivi dans cette étude était de sept mois après la mise en œuvre du calendrier d'une dose unique du vaccin (administrée à 0 mois); 67 % (IC à 95 % : 60 %, 74 %) par rapport à 71 % (IC à 95 % : 64 %, 78 %) des adolescents affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 contre chacune des trois souches. Six mois après la mise en œuvre du calendrier de deux doses du vaccin (administrées à 0 et 1 mois), 85 % (IC à 95 % : 79 %, 90 %) par rapport à 98 % (IC à 95 % : 95 %, 99 %) des adolescents atteignaient le seuil d'anticorps contre chaque souche. Enfin, de 94 à 99 % des adolescents ont atteint le seuil d'anticorps cinq mois après avoir reçu deux doses (à 0 et 2 mois) ou trois doses (administrées à 0, 1 et 2 mois) du vaccin 4CMenB. En résumé, le paramètre de séroprotection utilisé dans cette étude a été atteint dans tous les groupes, sauf un, et ce, un mois après la première dose (dans le groupe ayant reçu une dose unique du vaccin à 0, 2 et 6 mois) contre la souche H44/76. Les TMG de l'ABSh variaient de 187 à 230 contre la souche H44/76, de 451 à 880 contre la souche N5/99, et de 89 à 140 contre la souche NZ98/254 un mois après la deuxième dose du calendrier de vaccination à deux doses, et ils variaient de 240 à 324 contre la souche H44/76, de 584 à 1 094 contre la souche N5/99, et de 122 à 181 contre la souche NZ98/254 un mois après la troisième dose d'un calendrier de vaccination à trois doses.

Dans une étude de suivi, Santolaya *et al.* (2013)⁽³⁷⁾ ont mesuré la persistance des anticorps entre 18 et 24 mois après l'administration de la dernière dose à 666 participants ayant reçu une, deux ou trois doses du vaccin 4CMenB. Pour les trois souches d'essai, la proportion de participants affichant des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 était la plus faible parmi les adolescents qui avaient reçu seulement une dose du vaccin (de 62 % [IC à 95 % : 53 %, 70 %] à 73 % [IC à 95 % : 65 %, 80 %]) comparativement à ceux qui avaient reçu deux doses (de 77 % [IC à 95 % : 71 %, 82 %] à 94 % [IC à 95 % : 91 %, 97 %]) ou trois doses (de 86 % [IC à 95 % : 81 %, 90 %] à 97 % [IC à 95 % : 95 %, 99 %]). Les auteurs d'études ont également évalué la persistance de la séroprotection sur la base de l'état d'immunisation avant toute vaccination. Parmi les adolescents affichant un manque d'anticorps bactéricides au début de l'étude, de 18 à 24 mois après leur dernière vaccination, de 45 à 57 %

d'entre eux maintenaient des titres bactéricides contre la souche H44/76; de 70 % à 93 %, contre la souche N5/99; et de 77 % à 96 %, contre la souche NZ98/254. Ces proportions étaient généralement supérieures chez les participants qui présentaient des titres de séroprotection avant la vaccination, variant de 90 à 100 % contre la souche H44/76, de 97 à 99 % contre la souche N5/99, et de 98 % à 100 % contre la souche NZ98/254. En général, des taux de séroprotection et des niveaux de TMG d'ABSh élevés ont été relevés chez des individus qui avaient reçu plus d'une dose du vaccin; les niveaux de TMG d'ABSh pour toutes les souches testées étaient significativement plus élevés après l'administration de deux ou trois doses par rapport à une dose unique.

Adultes de 18 à 55 ans

Deux études, comprenant un peu moins de 100 participants, ont évalué l'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez des adultes en bonne santé présentant un risque d'exposition professionnelle à une souche de *N. meningitidis*.^{(38),(39)}

Dans une étude multicentrique en phase II menée par Kimura, Toneatto, Kleinschmidt *et al.* (2011)⁽³⁸⁾ à un site en Allemagne et à un site en Italie, 54 employés de laboratoire en bonne santé de 18 à 50 ans (âge moyen : $31,8 \pm 6,1$ ET) ayant été exposés régulièrement à la souche *N. meningitidis*, ont reçu trois doses du vaccin 4CMenB à 0, 2 et 6 mois. À 7 mois, le vaccin MenACWY-CRM (Menveo^{MD}, Novartis) a également été administré à 41 participants. Les critères d'exclusion de l'étude comportaient l'exposition antérieure à une personne dont l'infection par *N. meningitidis* a été confirmée en laboratoire dans les 60 jours suivant le début de l'étude. Une population définie selon le protocole comprenait entre 25 et 46 participants qui avaient fourni des sérums évaluables entre 26 et 37 jours après l'administration individuelle d'une dose de vaccin. Un mois après la deuxième dose, de 91 à 100 % des participants affichaient un titre d'ABSh égal ou supérieur à 1:4 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254, comparativement à 80 ou 88 % un mois après la première dose, et à 22 ou 37 % à la ligne de référence avant vaccination. Avant l'administration de la troisième dose, 96 % (IC à 95 % : 79 %, 100 %), 100 % (IC à 95 % : 86 %, 100 %) et 67 % (IC à 95 % : 45 %, 84 %) des participants affichaient des taux d'anticorps contre les H44/76, N5/99 et NZ98/254, respectivement. Cette proportion a atteint de 92 à 100 % un mois après la

troisième dose. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh par rapport à la ligne de référence avant vaccination, a été atteinte par de 64 à 80 % des participants après une dose, par de 78 à 100 % d'entre eux après deux doses, par de 46 à 75 % d'entre eux avant la troisième dose, et par de 69 à 100 % après trois doses. Les TMG, un mois après la deuxième dose, avant la troisième dose, et un mois après la troisième dose, étaient les suivants : 93 (IC à 95 % : 71, 121), 26 (IC à 95 % : 15, 47) et 95 (IC à 95 % : 68, 131), respectivement, contre la souche H44/76; 144 (IC à 95 % : 108, 193), 37 (IC à 95 % : 26, 53) et 269 (IC à 95 % : 205, 354), respectivement, contre la souche N5/99; et 32 (IC à 95 % : 21, 48), 9.4 (IC à 95 % : 4,1; 21) et 30 (IC à 95 % : 18, 50), respectivement, contre la souche NZ98/254. En résumé, les titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 ont été atteints par de 80 à 100 % des adultes (n = jusqu'à 46) après au moins une dose du vaccin 4CMenB (administrée à 0, 2 et 6 mois).

Findlow *et al.* (2012)⁽³⁹⁾ ont mené une étude non comparative en phase II similaire qui incluait 38 employés de laboratoire de la santé publique au Royaume-Uni. L'âge des participants variait de 23 à 55 ans. Les participants ont reçu trois doses du vaccin 4CMenB, la première de façon concomitante avec le vaccin MenACWY-CRM (Menveo^{MD}, Novartis). Les doses du vaccin 4CMenB ont été administrées à 0, 3 et 6 mois. L'immunogénicité a été mesurée à la ligne de référence, avant la deuxième dose (trois mois après la première dose), avant la troisième dose (trois mois après la deuxième dose), et un mois après la troisième dose. À la ligne de référence, 87 % des participants affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre la souche 44/76-SL, et 71 % d'entre eux affichaient des titres d'ABSh égaux ou supérieurs à 1:4 contre les souches NZ 98/254 et 5/99. Après trois doses, tous les participants restants (n = 30) ont démontré une séroprotection contre les trois souches. Les auteurs ont également évalué la séroprotection par rapport à d'autres souches méningococciques qui seront analysées plus loin dans le présent rapport.

On ne relève actuellement aucune étude en phase II ou III sur la persistance des anticorps chez les adultes. La plus longue durée d'une étude de suivi est d'un mois, après la troisième dose, ainsi qu'il est décrit ci-dessus.

Adultes de plus de 55 ans

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude sur l'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les adultes âgés de plus de 55 ans.

III.2.3. INNOCUITÉ DU VACCIN 4CMENB

L'innocuité du vaccin 4CMenB a été mesurée et déclarée chez environ 8 200 participants dans 11 des 12 études incluses dans le présent examen. Ces conclusions sont résumées ci-après; dans le Tableau 5, elles sont résumées par groupe d'âge : 12 mois ou moins, de 12 à 24 mois, de 2 à 10 ans, de 11 à 17 ans, de 18 à 55 ans et 55 ans et plus. Sauf indication contraire, la proportion de réactions ou d'effets indésirables décrits ci-après reflète toutes les doses du vaccin 4CMenB combinées et calculées par les auteurs de l'examen.

Nourrissons de 12 mois ou moins

L'innocuité du vaccin 4CMenB chez des nourrissons a été mesurée dans six essais cliniques incluant environ 4 800 participants en bonne santé en Europe et en Amérique du Sud.^{(13),(25),(26),(22),(35),(40),(28)}

Les essais de Findlow *et al.* (2010) et Snape *et al.* (2010), menés au Royaume-Uni, ont comparé l'innocuité du vaccin 4CMenB à celle d'un vaccin recombinant contre le méningocoque du séro groupe B (rMenB), sans OMV. Les résultats présentés ci-après ne s'appliquent qu'au vaccin 4CMenB complet, et non au vaccin rMenB. Dans l'étude ouverte de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾, 46 nourrissons ont été répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin 4CMenB à 2, 4, 6 et 12 mois. Des vaccins pour nourrissons du Royaume-Uni ont également été administrés comme suit : DPTPHib (Pediace^{MD}, Sanofi Pasteur) à 2, 3 et 4 mois, vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevna^{MD}, Wyeth Pharmaceuticals) à 2, 4 et 13 mois, vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C (Menjugate^{MD}, Novartis) à 3 et 5 mois, vaccin conjugué MenC-Hib (Menitorix^{MD}, GlaxoSmithKline) à 12 mois, et vaccin ROR (Priorix^{MD}, GlaxoSmithKline) à 13 mois. La réactogénicité locale et systémique sollicitée, la température axillaire, les médicaments administrés, les soins médicaux et d'autres effets indésirables ont été pris en note régulièrement dans un journal pendant une période de sept jours suivant

chaque vaccination. Des données supplémentaires sur des effets indésirables apparus en dehors de cette période ont été relevées jusqu'à l'âge de 18 mois. La vaccination était repoussée si le nourrisson présentait une température axillaire égale ou supérieure à 38 °C ou avait reçu un traitement antibiotique au cours des sept jours précédents. Un érythème au site d'injection était la réaction locale la plus souvent signalée, suivie par une induration (91,4 % et 53,6 %, respectivement); dans l'ensemble, une plus grande proportion de nourrissons ont affiché des réactions locales après la quatrième dose du vaccin 4CMenB comparativement à des doses administrées antérieurement (p. ex. 70,5 % p/r à de 46 à 50 %, pour l'induration). L'irritabilité, un changement dans les habitudes alimentaires et la somnolence étaient les réactions systémiques sollicitées les plus communes à 68,3 %; 25,5 % et 22,9 %, respectivement. La proportion de réactions systémiques était similaire après chaque dose du vaccin 4CMenB, sauf la somnolence après la première dose (64 % p/r à une plage allant de 27,5 à 44 % après les deuxième, troisième et quatrième doses) et une fièvre égale ou supérieure à 38 °C après la première dose (18 % p/r à une plage allant de 4,5 à 8 % après les deuxième, troisième et quatrième doses). Au total, 18 effets indésirables graves ont été signalés : 12 cas d'infections bactérienne ou virale, et un cas d'arthrite réactionnelle transitoire au genou, d'hydrocèle, de surdité (présumée congénitale), de pyrexie, de respiration sifflante et de purpura. Le cas d'arthrite transitoire au genou, qui est apparu un mois après la vaccination avec le vaccin de comparaison (vaccin recombinant contre le méningocoque du séro groupe B sans OMV), a été considéré par les chercheurs de l'enquête comme étant potentiellement lié au vaccin. Le moment d'apparition d'autres effets indésirables graves en lien avec la vaccination n'a pas été fourni. En résumé, les réactions locales ou systémiques les plus souvent signalées inclu  ient un érythème, une induration et l'irritabilité (de 54 à 91 %, toutes doses combinées). Une fièvre (température axillaire égale ou supérieure à 38 °C) est apparue chez 9 % des participants (toutes doses combinées) et était l'effet le plus commun après la première dose (18 % p/r à une plage allant de 5 à 8 % après les deuxième, troisième et quatrième doses). Aucun des 18 effets indésirables graves n'a été associé au vaccin 4CMenB par les chercheurs de l'étude; cependant, un effet (cas d'arthrite transitoire au genou) a été défini comme étant potentiellement lié au vaccin recombinant contre le méningocoque du séro groupe B (rMenB) sans OMV.

dans une étude à simple insu (parent/tuteur) de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾, 30 nourrissons ont été répartis aléatoirement pour recevoir trois doses du vaccin 4CMenB entre 6 et 8 mois, 60 jours plus tard, et à 12 mois. Les nourrissons ont également reçu Menitorix^{MD} à 12 mois. Les parents ont pris en note les réactions locales, les réactions systémiques sollicitées et la température de leur enfant et lui ont donné des analgésiques ou des antipyrétiques chaque jour pendant sept jours après chaque vaccination. Tout effet indésirable qui exigeait une visite du médecin dans les 30 jours suivant l'administration du vaccin expérimental a été noté, et des données supplémentaires sur des effets indésirables graves ont été recueillies par le personnel de l'étude par conversation téléphonique avec les parents, six mois après l'administration du vaccin expérimental final. Les proportions de réactions locales et systémiques sollicitées après chaque dose du vaccin 4CMenB étaient comparables. Similairement à la conclusion de l'étude de Findlow *et al.* (2010), les réactions locales les plus souvent signalées étaient un érythème et une induration (90,6 % et 61,2 %, respectivement), et les trois principales réactions systémiques les plus fréquentes étaient l'irritabilité, la somnolence et un changement dans les habitudes alimentaires (57,6 %; 27,1 % et 23,5 %, respectivement). La probabilité d'une fièvre avec une température supérieure à 38 °C était de 10,0 % après la première dose; de 10,7 % après la deuxième dose; et de 3,7 % après la troisième dose. Un nourrisson avait une fièvre avec une température supérieure à 39,5 °C après la troisième dose du vaccin 4CMenB, et un cas de convulsion fébrile associée à l'amygdalite a été signalé cinq jours après la troisième dose du vaccin 4CMenB. Les cinq effets indésirables graves suivants ont été signalés après la vaccination avec le vaccin de comparaison (vaccin recombinant contre le méningocoque du séro groupe B sans OMV) : deux cas de cellulite (non liée au site d'immunisation), et un cas de respiration sifflante, de croup et de gastro-entérite, dont aucun n'a été attribué au vaccin expérimental par les chercheurs de l'étude. En résumé, l'érythème, l'induration et l'irritabilité ont tous été signalés chez de 58 à 91 % des participants (toutes doses combinées). Une fièvre (température axillaire supérieure à 38 °C) est apparue chez 8 % des participants (toutes doses combinées) et était plus fréquente après les première et deuxième doses (10 % et 11 % p/o à 4 % après la troisième dose). Un cas de fièvre (température supérieure à 39,5 °C) et un cas de convulsion fébrile associée à l'amygdalite ont été signalés après l'administration du vaccin 4CMenB.

L'étude de Prymula *et al.* (2011)⁽²⁶⁾ a mesuré les taux de fièvre parmi 367 nourrissons après une vaccination avec le vaccin 4CMenB, Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD} à 2, 3 et 4 mois, lorsqu'ils étaient administrés avec ou sans trois doses de paracétamol prophylactique (de 10 à 15 mg/kg par dose). Le résultat d'innocuité était la température rectale, mesurée pendant sept jours après la vaccination. Dans l'ensemble, la proportion d'enfants ayant une fièvre était la plus élevée après la première dose du vaccin 4CMenB et a elle diminué avec chaque dose successive. Après la première dose du vaccin 4CMenB, 51 % des nourrissons avaient une fièvre (d'une température égale ou supérieure à 38,5 °C) comparativement à 25 % des nourrissons ayant reçu du paracétamol (pour toutes les doses combinées – 43,3 % p/o à 18,3 %). Dans les cas de fièvre égale ou supérieure à 39,5 °C, ces proportions étaient de 5 % comparativement à 1 % des nourrissons ayant reçu du paracétamol (pour toutes les doses combinées, 4 % p/o à 1 %). En résumé, la proportion des nourrissons avec une fièvre (température rectale égale ou supérieure à 38,5 °C) après l'administration du vaccin 4CMenB, d'Infanrix hexa^{MD} et de Prevnar^{MD} a été réduite, passant de 43 % à 18 % (toutes doses combinées) lorsque les nourrissons avaient reçu du paracétamol prophylactique.

Dans l'essai ouvert mené en Europe, Gossger *et al.* (2012)⁽²²⁾ ont comparé l'innocuité de trois différents calendriers de vaccination par le 4CMenB chez 1 571 nourrissons : administration concomitante du vaccin 4CMenB avec Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD} à 2, 4 et 6 mois ou 2, 3 et 4 mois, administration séparée du vaccin 4CMenB à 2, 4 et 6 mois, avec Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD} à 3, 5 et 7 mois. Un groupe témoin de 314 nourrissons a reçu uniquement Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD} à 2, 3 et 4 mois. Des analyses de l'innocuité ont utilisé une population participant à une analyse selon l'intention de traiter modifiée comprenant des participants qui avaient reçu au moins une dose du vaccin et fourni des données d'innocuité après la ligne de référence (administration concomitante à 2, 4 et 6 mois [n = 602-624], administration séparée à 2, 4 et 6 mois et 3, 5 et 7 mois [n = 601-626], administration concomitante à 2, 3 et 4 mois [n = 310-317], et groupe témoin [n = 304-311]). Des réactions locales et systémiques sollicitées incluant la fièvre (température axillaire) ont été prises en note par les parents pendant une période de sept jours suivant chaque vaccination. La prise en note des effets indésirables a été accentuée au moyen de consultations téléphoniques dans la semaine suivant l'administration du vaccin expérimental. Des suivis de l'innocuité ont

été menés 6 mois après la dernière dose du vaccin 4CMenB ou à 10 mois dans le groupe témoin. Les probabilités d'érythème, d'induration et d'enflure au site d'injection étaient similaires dans les trois différents calendriers de vaccination avec le vaccin 4CMenB. Cependant, les probabilités de douleurs et de réactions systémiques ont augmenté lorsque le vaccin 4CMenB était administré en concomitance avec Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD} à 2, 4 et 6 mois ou à 2, 3 et 4 mois (de 9,5 % à 73,5 % pour les groupes soumis à une administration concomitante; de 6,0 % à 59,1 % pour le groupe soumis à une administration séparée; et de 3,3 à 51,6 % pour le groupe témoin). En outre, des probabilités plus élevées de fièvre avec une température égale ou supérieure à 38 °C ont été observées dans les groupes soumis à une administration concomitante (53,4 % et 57,8 %) par rapport au groupe soumis à une administration séparée (35,0 %) et au groupe témoin (29,8 %). Dans les cas de fièvre avec une température égale ou supérieure à 39 °C, ces proportions étaient de 9,5 % et 12,0 % dans les groupes soumis à une administration concomitante par rapport à 6,0 % dans le groupe soumis à une administration du vaccin 4CMenB séparée des vaccins systématiques; et à 3,3 % dans le groupe témoin.

Au total, 166 effets indésirables graves ont été signalés chez 158 nourrissons, dont la majeure partie, soit 63 nourrissons, ont reçu une administration concomitante à 2, 4 et 6 mois. Vingt des 166 effets indésirables graves ont été attribués au vaccin 4CMenB ou à des vaccins systématiques par les chercheurs de l'étude sur la base d'une relation temporelle et de critères de plausibilité biologique, et 19 de ces 20 effets ont été notés en détail. Parmi ces 19 cas d'effets indésirables graves, 6 nourrissons ont reçu des soins médicaux en raison de fièvre dans les deux jours suivant l'administration du vaccin 4CMenB. Un cas de convulsion fébrile est apparu deux jours après l'administration de la deuxième dose du vaccin 4CMenB séparée des vaccins systématiques, et trois cas de convulsion sont apparus après une dose unique dans les situations suivantes : administration du vaccin 4CMenB séparée des vaccins systématiques, vaccination systématique dans le groupe soumis à une administration séparée, vaccination dans le groupe soumis à une administration concomitante à 2, 3 et 4 mois, respectivement. On a relevé deux cas d'épisode hypotonique-hyporéactif, dont un (apparition dans les 12 heures suivant l'administration concomitante du vaccin 4CMenB avec des vaccins systématiques) a été attribué au vaccin 4CMenB et

l'autre cas (apparition dans les six heures suivant l'administration des vaccins systématiques dans le groupe ayant reçu des vaccins systématiques à des occasions distinctes) à la vaccination systématique. On a également relevé deux cas de la maladie de Kawasaki, dont un a été considéré comme étant potentiellement lié au vaccin 4CMenB par un panel d'experts indépendants. Un cas de méningite à liquide clair, de dystrophie rétinienne (que l'on croit être congénitale), de synovite transitoire de la hanche droite, de perte auditive transitoire (notée par un parent), et d'apnée transitoire sont apparus après la vaccination concomitante et ont été considérés comme étant potentiellement liés au vaccin 4CMenB ou aux vaccins systématiques. Treize nourrissons recevant le vaccin 4CMenB ont été retirés de l'étude à cause d'un effet indésirable, contrairement à aucun dans le groupe témoin. En résumé, les probabilités de réactions locales au site d'injection étaient similaires dans les trois différents calendriers de vaccination avec le vaccin 4CMenB. Cependant, des proportions plus élevées de douleurs et de réactions systémiques, notamment de la fièvre, ont été observées dans les cas où le vaccin 4CMenB avait été administré en concomitance avec les vaccins Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD}, comparativement à leur administration de façon séparée. De la fièvre avec une température égale ou supérieure à 38 °C a été signalée chez jusqu'à 57,8 % (12,0 % ≥ 39 °C) des nourrissons dans les groupes soumis à une vaccination concomitante, par rapport à 35,0 % (6,0 % ≥ 39 °C) dans le groupe soumis à une vaccination séparée et à 29,8 % (3,3 % ≥ 39 °C) dans le groupe témoin. Six nourrissons ayant de la fièvre ont reçu des soins médicaux. Des effets indésirables graves après la vaccination ont été signalés le plus souvent dans le groupe soumis à une vaccination concomitante à 2, 4 et 6 mois. Dans l'ensemble, 20 des 166 effets indésirables graves ont été attribués au vaccin 4CMenB ou aux vaccins systématiques par les chercheurs de l'étude. Une proportion égale de troubles neurologiques (convulsion, convulsion fébrile et épisode hypotonique-hyporéactif) a été attribuée au vaccin 4CMenB et aux vaccins systématiques.

L'innocuité du vaccin 4CMenB a été évaluée dans un vaste essai en phase III mené par Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾, qui est résumé ci-dessus dans la section sur l'immunogénicité. Des données ont été initialement tirées d'une affiche de conférence par Esposito *et al.* (2010)⁽⁴⁰⁾, mais elles ont été mises à jour depuis sur la base du manuscrit publié. Les auteurs ont évalué l'innocuité du vaccin 4CMenB avec les vaccins systématiques

Infanrix hexa^{MD} (GlaxoSmithKline) et Prevnar^{MD} (Pfizer) chez 3 630 nourrissons en Europe. Des nourrissons dans un sous-ensemble ouvert (innocuité) ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des trois lots de vaccins 4CMenB avec des vaccins systématiques à 2, 4 et 6 mois (n = 1 966), ou des vaccins systématiques uniquement à 2, 4 et 6 mois (n = 659). Des nourrissons dans le sous-ensemble à l'insu de l'observateur ont été répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin 4CMenB (n = 493) ou le vaccin Menjugate^{MD} (n = 470), à 2, 4 et 6 mois avec des vaccins systématiques pour nourrissons. Les enfants ont été surveillés pendant une demi-heure après la vaccination. Des réactions locales sollicitées au site d'injection et des réactions systémiques sollicitées incluant une fièvre exigeant des soins médicaux ont été relevées pendant sept jours après la vaccination. D'autres effets indésirables (signalés spontanément) ont été évalués tout au long de l'étude, et les nourrissons ont été suivis jusqu'à 12 mois.

Dans les deux sous-ensembles, les probabilités de réactions locales et systémiques (sauf la fièvre) étaient supérieures chez les nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB en concomitance avec des vaccins systématiques, comparativement aux nourrissons qui n'avaient pas reçu le vaccin 4CMenB. Seules des réactions locales et systémiques dans la cohorte à l'insu de l'observateur, toutes doses combinées, sont résumées dans le Tableau 5, sur la base de l'étude d'Esposito *et al.* (2010)⁽⁴⁰⁾, mais des données d'innocuité regroupées sont présentées dans ce rapport. Les chercheurs indiquent que les données sur l'innocuité ont été regroupées à partir de cohortes ouvertes et à l'insu de l'observateur aux fins de publication⁽³⁵⁾, car les profils de réactogénicité étaient similaires dans les deux groupes. De même, la réactogénicité ne différait pas selon les doses, et les auteurs ont signalé des données sur l'innocuité pour toutes les doses combinées. La sensibilité était la réaction locale la plus commune et elle est apparue après l'administration du vaccin 4CMenB chez 87 % des 2 147 nourrissons, dont 29 % affichaient une sensibilité grave (définie comme « mouvement d'un membre entraînant des pleurs »), comparativement à 55 % (dont 3,5 % avec une sensibilité grave) dans le groupe ayant reçu le vaccin Menjugate^{MD} en plus des vaccins systématiques. Un érythème, une induration et une enflure après l'administration du vaccin 4CMenB ont été signalés chez de 47 à 83 % des nourrissons. Les réactions systémiques les plus

communes après l'administration du vaccin 4CMenB étaient des pleurs inhabituels (85 % p/o à 72 % [352/490] après Menjugate^{MD}), l'irritabilité (93 % p/o à 76 % après Menjugate^{MD}) et la somnolence (87 % p/o à 72 %).

La majorité des nourrissons participant aux cohortes à l'insu de l'observateur et avec étiquetage en clair confondues (65,3 % [1 612/2 468]) ont présenté des températures rectales égales ou supérieures à 38,5 °C au cours des six premières heures suivant l'administration du vaccin 4CMenB. La fréquence de la fièvre à la suite de la vaccination par le 4CMenB dans les deux cohortes confondues a atteint son niveau le plus élevé six heures après chaque dose. La proportion de participants présentant une fièvre dans cette fourchette de températures a diminué avec chaque dose successive. Moins de participants ont présenté une fièvre supérieure à 39 °C, et cette proportion a également diminué avec chaque dose successive. Au total, 93 % des parents des nourrissons ont déclaré avoir utilisé des analgésiques ou des antipyrétiques après l'une des doses administrées à 2, 4 ou 6 mois. Lorsque les parents des nourrissons du sous-groupe avec étiquetage en clair ont été informés du risque d'épisodes de fièvre après la vaccination (*communication personnelle avec Novartis*), le taux de fièvre nécessitant une intervention médicale parmi les nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que les vaccins systématiques était inférieur dans le sous-groupe avec étiquetage en clair (n = 28/1 966 ou 1,42 %) par rapport au sous-groupe à l'insu de l'observateur (n = 26/493 ou 5,27 %). Il n'est pas clairement indiqué s'il avait été conseillé aux parents d'administrer des antipyrétiques de façon prophylactique.

D'autres profils d'effets indésirables ont été signalés comme étant similaires entre les lots du vaccin 4CMenB. D'après l'affiche d'Esposito *et al.* (2010)⁽⁴⁰⁾, les autres effets indésirables les plus couramment signalés chez les nourrissons recevant le vaccin 4CMenB en même temps que les vaccins Infanrix hexa^{MC} et Prevnar^{MC} étaient l'otite moyenne (18 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (16 %), la bronchite (13 %) et la rhinopharyngite (10 %), et étaient « généralement considérés comme non associés au vaccin à l'étude » par les chercheurs. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 8 % des nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que les vaccins systématiques, chez 8 % des nourrissons ayant reçu uniquement les vaccins systématiques et chez 6 % des nourrissons ayant reçu le

vaccin Menjugate^{MD} en même temps que les vaccins systématiques, bien que les détails sur ces effets indésirables graves n'aient pas été fournis. Ces effets indésirables graves étaient les suivants : pyrexie, paralysie cérébrale, microcéphalie, irritabilité, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures, réaction au vaccin (fièvre, diarrhée, perte d'appétit, œdème au site d'injection), arthrite, convulsion fébrile, varicelle, tremblement et crise convulsive. Dans l'article de Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾, des détails sont fournis concernant les crises convulsives et la maladie de Kawasaki. Deux crises convulsives se sont produites chez des nourrissons le jour même de l'administration de la première dose du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques. Ces crises s'accompagnaient de fièvre, mais les mouvements convulsifs étaient limités à un ou deux membres. Les auteurs ont considéré que ces épisodes pouvaient être associés au vaccin 4CMenB. Deux cas de convulsions fébriles se sont produits chez des nourrissons dans les 24 heures suivant l'administration de la deuxième dose du vaccin 4CMenB (en même temps que les vaccins systématiques) et ont été évalués par les auteurs de l'étude comme probablement associés au vaccin 4CMenB. Il convient de noter que l'un de ces enfants souffrait d'une néphropathie sous-jacente, de « pathologies neurologiques » et d'un retard de développement et qu'il a eu une autre crise de convulsion fébrile après avoir quitté l'étude. Les auteurs ont signalé trois cas confirmés de maladie de Kawasaki et un cas non confirmé (évalué par un groupe d'experts indépendant). L'un des cas confirmés s'est produit chez un enfant qui n'avait pas été immunisé par le vaccin 4CMenB. Les trois autres cas ont été observés 3, 7 et 14 semaines après la vaccination pendant la série de trois doses chez les nourrissons. Au total, on a dénombré 17 effets indésirables graves (chez 15 enfants), dont tous sauf un se trouvaient dans le groupe ayant reçu le vaccin 4CMenB, que les chercheurs ont considérés comme associés au vaccin et qui ont tous été résolus avant la fin de l'étude, à l'exception du cas de microcéphalie (qui était associé à une cécité). Moins de 1 % des participants ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable. En résumé, les réactions locales sollicitées ont été observées chez de 36 % (œdème) à 86 % (sensibilité) des nourrissons pendant la période de 7 jours suivant l'administration des vaccins 4CMenB, Infanrix hexa^{MC} et Prevnar^{MC}, et les réactions générales sollicitées ont été signalées chez de 10 % (éruption cutanée) à 91 % (pleurs inhabituels) des nourrissons. Jusqu'à 60 % des nourrissons ont présenté une fièvre égale ou supérieure à 38,5 °C, et jusqu'à 86 % des parents avaient déclaré avoir administré des

analgésiques ou des antipyrétiques à leur enfant. En outre, jusqu'à 5,3 % des nourrissons ont nécessité une intervention médicale contre la fièvre pendant la période de 7 jours suivant l'administration du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques, par rapport à jusqu'à 2,8 % des nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin 4CMenB. Enfin, les effets indésirables graves ont été signalés dans un pourcentage comparable (8 %) des nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB avec les vaccins systématiques par rapport à ceux auxquels seuls les vaccins systématiques ont été administrés, mais ce pourcentage était inférieur chez les nourrissons ayant reçu le vaccin Menjugate^{MD} avec les vaccins systématiques (6 %).

Pendant la prolongation avec une quatrième dose (de rappel) de l'étude de phase III avec étiquetage en clair de Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾ décrite plus haut (données initialement tirées d'une affiche de conférence de Vesikari *et al.* [2011]⁽²⁸⁾, puis mises à jour d'après la publication), 1 555 enfants auxquels il avait déjà été administré trois doses du vaccin 4CMenB pendant la petite enfance (selon un calendrier de primo-vaccination à 2, 4 et 6 mois) ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une dose de rappel à l'âge de 12 mois ainsi que le vaccin Priorix-Tetra^{MC} (GlaxoSmithKline) administré à 12 mois (groupe *concomitant*, n = 766) ou à 13 mois (groupe *séparé*, n = 789). Les réactions locales et générales sollicitées ont été consignées par les parents dans un journal pendant sept jours après chaque vaccination, tandis que les autres effets indésirables ont été consignés pendant 28 jours. Nous utilisons ici les données sur les réactions locales et générales tirées de l'affiche de la conférence, car les données semblent avoir été inversées dans l'article au vu du nombre de participants par groupe. Les taux de toutes les réactions locales, ainsi que les taux des réactions locales graves, observées au site d'injection après la dose de rappel du vaccin 4CMenB étaient comparables dans les deux groupes, les plus courantes étant la sensibilité (70 %, dans les deux groupes) et l'érythème (67 % dans le groupe séparé et 65,5 % dans le groupe concomitant). Dans les deux groupes, les réactions générales les plus courantes étaient l'irritabilité (68 % dans le groupe séparé p/r à 72,5 % dans le groupe concomitant), la somnolence (44,5 % dans le groupe séparé p/r à 46,5 % dans le groupe concomitant) et la fièvre égale ou supérieure à 38 °C (40 % dans le groupe séparé p/r à 48 % dans le groupe concomitant, données en dossier de Novartis). Deux effets indésirables graves ont été mentionnés et attribués à la vaccination : un cas de

convulsion fébrile et un cas de pyrexie (deux jours après la vaccination), survenus tous deux dans le groupe concomitant. La convulsion fébrile s'est produite 9 jours après l'administration concomitante du vaccin 4CMenB et du vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) et a été attribuée au vaccin RROV. Huit autres cas de convulsion fébrile ont été enregistrés entre 9 jours et 6 mois après l'administration de la dose de rappel du vaccin 4CMenB à 12 mois, pour lesquels il a été jugé que le vaccin 4CMenB n'était pas en cause. En résumé, alors que les probabilités de réactions locales étaient comparables, les probabilités de réactions générales, notamment de fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$), étaient globalement plus élevées dans le groupe auquel les vaccins 4CMenB et Priorix-Tetra^{MC} avaient été administrés simultanément par rapport au groupe ayant reçu le vaccin 4CMenB seul.

Enfants de 12 à 24 mois

L'innocuité du vaccin 4CMenB chez les enfants âgés de 12 à 24 mois a été mesurée chez environ 1 600 participants en bonne santé dans le cadre de deux essais cliniques réalisés en Europe.^{(13),(34)}

Dans l'étude de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾, 23 nourrissons ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une dose unique du vaccin 4CMenB à l'âge de 12 mois en même temps que les vaccins systématiques pour les nourrissons au Royaume-Uni. Comme il a été décrit dans la section relative aux nourrissons ci-dessus, les vaccins systématiques ont été administrés comme suit : Pediacel^{MD} à 2, 3 et 4 mois; Prevnar^{MD} à 2, 4 et 13 mois; Menjugate^{MD} à 3 et 5 mois; Menitorix^{MD} à 12 mois; et Priorix^{MD} à 13 mois. La vaccination était repoussée si le nourrisson présentait une température axillaire égale ou supérieure à 38°C ou avait reçu un traitement antibiotique au cours des sept jours précédents. L'érythème et l'induration étaient les réactions locales les plus courantes, signalées par 100 % et 83 % des sujets, respectivement. La sensibilité a touché 30 % des enfants; toutefois, une sensibilité locale grave a été observée dans 13,5 % des cas. L'irritabilité, la somnolence et un changement dans les habitudes alimentaires étaient les trois réactions générales sollicitées les plus courantes (57 %, 43 % et 26,5 %, respectivement), et 17 % des enfants ont présenté une fièvre égale ou

supérieure à 38 °C. Aucun effet indésirable grave n'a été attribué au vaccin 4CMenB ni aux vaccins systématiques parmi ces enfants âgés de 12 mois (n = 23) immunisés par une dose du vaccin 4CMenB.

L'étude de phase III avec étiquetage en clair, décrite par Vesikari *et al.* (2011)⁽²⁸⁾ et précédemment résumée dans la section relative à l'innocuité du vaccin chez les nourrissons, a également évalué l'innocuité du vaccin 4CMenB administré en série de deux doses à des tout-petits en bonne santé. Dans cette étude de Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011)⁽³⁴⁾, qui est une prolongation de l'essai d'Esposito *et al.* (2010)⁽⁴⁰⁾ décrit plus haut, 402 enfants de cinq pays d'Europe, auxquels le vaccin 4CMenB n'avait pas été administré auparavant en même temps que les vaccins systématiques à 2, 4 et 6 mois, ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir deux doses du vaccin 4CMenB administrées à 12 et 14 mois (n = 117) ou à 13 et 15 mois (n = 285). Les deux groupes ont également reçu des vaccins RROV (Priorix-Tetra^{MC}, GlaxoSmithKline) à 12 mois. Tous les participants ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité, à l'exception d'un enfant du groupe recevant le vaccin Priorix-Tetra^{MC} à 12 mois et le vaccin 4CMenB à 13 et 15 mois, qui a quitté l'étude après l'administration du vaccin Priorix-Tetra^{MC}. Les réactions locales et générales sollicitées ainsi que les autres effets indésirables ont été consignés pendant sept jours après chaque vaccination, et les effets indésirables graves nécessitant une intervention médicale ont été consignés tout au long de l'étude (durée totale de l'étude non indiquée sur l'affiche de la conférence). La température a été analysée du jour 1 au jour 4 après chaque dose du vaccin 4CMenB, et du jour 5 au jour 28 après chaque administration du vaccin Priorix-Tetra^{MC}.

Des pourcentages comparables de sensibilité et d'œdème au site d'injection ont été observés lors de l'administration du vaccin 4CMenB avec ou sans le vaccin Priorix-Tetra^{MC}. Toutefois, après la première dose du vaccin 4CMenB, 70 % et 52 % des enfants présentaient un érythème et une induration, respectivement, lorsque le vaccin 4CMenB leur avait été administré avec le vaccin Priorix-Tetra^{MC}, par rapport à 62,25 % et 40 % des enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB seul. Les taux de réactions générales après la première dose étaient également plus élevés parmi les enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que le vaccin Priorix-Tetra^{MC}, à

l'exception des vomissements, dont l'incidence était légèrement supérieure parmi les enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB seul. Une proportion légèrement plus importante d'enfants a présenté de la fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) de 1 à 4 jours après la première dose du vaccin 4CMenB lorsque celle-ci était administrée en même temps que le vaccin Priorix-Tetra^{MC}, par rapport à ceux ayant reçu le vaccin 4CMenB seul (37 % p/r à 35,5 %). La proportion d'enfants présentant de la fièvre de 1 à 4 jours après la seconde dose du vaccin 4CMenB était de 40 % et de 34,5 % dans les groupes concomitant et non concomitant, respectivement. La probabilité de fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) survenant de 5 à 28 jours après la vaccination par le Priorix-Tetra^{MC} (administré à l'âge de 12 mois) était de 44 % dans le groupe concomitant et de 53 % dans le groupe non concomitant. Aucun participant n'a quitté l'étude en raison d'effets indésirables graves associés au vaccin, mais un sujet a quitté l'étude après la première dose du vaccin 4CMenB (administré à 13 mois) avec un diagnostic d'asthme. Deux cas de convulsion fébrile ont été signalés, qui se sont produits 31 et 53 jours après la seconde dose du vaccin 4CMenB dans les groupes concomitant et séparé, respectivement. Un effet indésirable grave, signalé quatre mois et demi après la vaccination, a été considéré par un groupe d'experts indépendant comme un cas de maladie de Kawasaki non associé à la vaccination.

Enfants de 2 à 10 ans

L'innocuité du vaccin 4CMenB apparente chez les enfants âgés de 2 à 10 ans a été étudiée chez 84 participants. Comme il a été mentionné dans la section relative à l'immunogénicité, les groupes « témoins » dans la prolongation de l'étude de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾, pour laquelle l'innocuité a été décrite par Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾, ainsi que dans la prolongation de l'étude de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾ (données sur l'innocuité présentées par Phillip *et al.* [2012]⁽³²⁾ et Martin *et al.* [2012]⁽⁴¹⁾) étaient constitués d'enfants n'ayant jamais été immunisés par le vaccin 4CMenB auxquels le vaccin était administré à l'âge de 40 et 42 mois. Les groupes « expérimentaux » dans ces deux études étaient composés de nourrissons ayant reçu une série complète de doses du vaccin 4CMenB (à 2, 4, 6 et 12 mois ou à 12 mois dans l'étude de Findlow *et al.* [2010]⁽¹³⁾ et à 6, 8 et 12 mois dans l'étude de Snape *et al.*

[2010]⁽²⁵⁾) et auxquels était administrée une dose unique de rappel à l'âge de 40 mois. L'innocuité de cette dose de rappel, examinée chez moins de 50 enfants, sera également abordée ici.

En ce qui concerne les enfants n'ayant jamais reçu le vaccin 4CMenB, Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾ présentent la réactogénicité du vaccin 4CMenB chez 43 enfants qui ont été vaccinés à l'âge de 40 et 42 mois. Au cours de cette étude, les parents ont consigné les effets indésirables dans un journal et relevé chaque jour la température de leur enfant pendant la semaine suivant l'immunisation. Des définitions ont été fournies pour les réactions locales graves (sensibilité grave définie comme l'incapacité d'effectuer les activités quotidiennes, et érythème, œdème et induration graves définis comme ≥ 50 mm), mais pas pour les réactions générales graves. La douleur locale et l'érythème étaient très courants (observés chez au moins 85 % des participants à chaque dose), et une douleur grave a été signalée chez 20 % des enfants après la première dose et 15 % après la seconde dose. L'induration et l'œdème se sont produits chez 50 % ou moins des participants à chaque dose. La réaction générale la plus courante était l'irritabilité (75 % après la première dose et 58 % après la seconde dose). Une arthralgie a été signalée chez 31 % des enfants après la première dose (8 % de cas graves) et 21 % après la seconde dose (6 % de cas graves). Une fièvre égale ou supérieure à 38 °C a été observée chez 10 % et 12 % des enfants après la première et la seconde dose, respectivement. Aucune température égale ou supérieure à 39 °C n'a été relevée après la première dose, mais une fièvre égale ou supérieure à 39 °C a été enregistrée chez 4 % des enfants après la seconde dose (fièvre égale ou supérieure à 40 °C chez 2 % des enfants). Le seul effet indésirable grave signalé pendant cette étude a été un épisode d'adénite cervicale qui a été considéré comme non associé au vaccin 4CMenB.

De même, Philip *et al.* (2012)⁽³²⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾ ont rendu compte des données sur l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à 41 enfants à l'âge de 40 et 42 mois, également grâce à la tenue d'un journal et à la mesure de la température par les parents pendant une semaine après l'immunisation et avec les mêmes définitions des réactions graves que ci-dessus. Les réactions locales ont été observées à des fréquences comparables à celles de l'étude décrite au paragraphe précédent. En ce qui

concerne la réactogénicité générale, aucune arthralgie n'a été signalée et l'irritabilité était la réaction générale la plus courante (59 % après la première dose, 68 % après la troisième dose), suivie de la somnolence (52 % après la première dose et 45 % après la deuxième dose; 7 % de cas graves après les deux doses confondues). Deux effets indésirables graves ont été signalés dans ce groupe de sujets vaccinés. L'un était un cas de méningo-encéphalite déclaré comme n'étant pas associé au vaccin 4CMenB (aucune autre information fournie); et l'autre était un épisode de convulsion fébrile qui s'est produit huit heures après la seconde dose du vaccin 4CMenB, qui était accompagné d'une température de 39,3 °C et que les auteurs décrivent comme potentiellement associé au vaccin 4CMenB.

L'innocuité d'une dose de rappel du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 mois est comparable à celle de la primo-vaccination dans cette tranche d'âge. Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾ décrivent l'innocuité des doses de rappel du vaccin 4CMenB chez 19 enfants ayant reçu le vaccin à 2, 4, 6 et 12 mois et 8 enfants ayant uniquement été vaccinés à 12 mois. Le premier groupe a reçu une dose unique à 40 mois; et le second, deux doses à 40 et 42 mois. Les méthodes suivies étaient celles décrites plus haut. Les réactions locales étaient très courantes, en particulier la douleur et l'érythème, dans les deux groupes. Les proportions des sujets ayant présenté des réactions générales étaient comparables dans les deux groupes, l'irritabilité et la somnolence étant les plus fréquemment signalées (p. ex. l'irritabilité a été observée chez 52 % des enfants ayant reçu une dose unique de rappel et chez 63 % des enfants après les deux doses dans le groupe ayant reçu deux doses de rappel). Une arthralgie s'est produite chez 33 % (4 % de cas graves) des 19 enfants qui ont reçu une dose unique de rappel à 40 mois après une série de primo-vaccination par le 4CMenB à 2, 4, 6 et 12 mois. De même, une arthralgie a été observée chez 24 % des enfants après la première dose de rappel et 25 % (12 % de cas graves) après la seconde dose de rappel parmi les 8 enfants qui n'avaient reçu auparavant qu'une dose unique du vaccin 4CMenB à l'âge de 12 mois. Les auteurs n'ont fait état d'aucun effet indésirable grave dans ces deux groupes.

Philip *et al.* (2012)⁽³²⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾ décrivent les résultats de l'administration d'une dose unique de rappel du vaccin 4CMenB à 14 enfants âgés de 40 mois qui avaient reçu trois doses du vaccin à l'âge de 6, 8 et 12 mois dans le cadre de l'étude de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾ sur le vaccin 4CMenB pendant la petite enfance. Comme il a été noté précédemment, les parents ont consigné les réactions sollicitées et non sollicitées dans un journal et mesuré la température de leur enfant chaque jour pendant sept jours après l'immunisation, et aucune définition ne figurait sur les affiches pour les réactions générales graves. Tous ces enfants ont présenté une douleur (15 % de cas graves) et un érythème après la vaccination. L'irritabilité a été observée chez 80 % des enfants, la somnolence chez 50 % et la baisse de l'appétit chez 35 %. Au total, 7 % des enfants ont présenté une fièvre égale ou supérieure à 38 °C. Aucun cas d'arthralgie n'a été signalé dans ce petit groupe.

Adolescents de 11 à 17 ans

Le vaste essai de phase IIB/III à l'insu de l'observateur et « contrôlé par placebo » mené par Santolaya *et al.* (2012)⁽²¹⁾ au Chili a évalué l'innocuité des calendriers de vaccination par une, deux ou trois doses du vaccin 4CMenB chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans. Au total, 1 631 participants ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir le vaccin 4CMenB ou de l'hydroxyde d'aluminium utilisé comme produit témoin, comme il est décrit plus haut. Les analyses des données sur l'innocuité incluaient tous les participants et n'étaient que descriptives, sans critères statistiques prédéfinis. Des analyses ponctuelles au moyen du test de chi carré ont été effectuées par les auteurs de l'étude pour comparer les différences entre le vaccin 4CMenB et le produit témoin à base d'hydroxyde d'aluminium. Les réactions locales et générales sollicitées ont été consignées 30 minutes après l'injection et pendant les 7 jours suivant l'administration à 0, 1, 2 et 6 mois. La douleur grave et les réactions générales locales graves étaient définies comme interférant avec les activités normales. L'apparition d'autres effets indésirables et d'effets indésirables graves, y compris ceux nécessitant une intervention médicale, a été consignée tout au long de l'étude. La durée exacte de l'étude n'était pas indiquée, mais un effet indésirable grave a été signalé 198 jours après une injection à 2 mois, ce qui laisse à penser qu'il y avait une période d'observation au-delà de six mois. Les auteurs rendent compte des réactions cumulées pour toutes les doses du

vaccin 4CMenB ou du placebo (tous calendriers confondus). Un comité indépendant de suivi des données a fourni des directives pour l'interprétation des résultats en matière d'innocuité.

Parmi les adolescents participant à cette étude, le vaccin 4CMenB a été associé à une proportion plus importante de réactions locales sollicitées au site d'injection par rapport au produit témoin à base d'hydroxyde d'aluminium. Les proportions de réactions locales après l'administration du vaccin 4CMenB étaient comparables après chaque dose, avec une légère diminution des pourcentages après les deuxième et troisième doses (de 90 à 91 % et 87 % des adolescents après les deuxième et troisième doses, respectivement, p/r à de 93 à 95 % après la première dose). Une baisse similaire des proportions de réactions locales a été enregistrée chez les adolescents ayant reçu trois injections du produit témoin (92 % au mois 0, 84 % au mois 1 et 78 % au mois 2). La douleur était la réaction locale la plus courante, signalée après 86 % des injections du vaccin 4CMenB par rapport à 60 % des injections du produit témoin; parmi ces cas, 17 % des cas de douleur après l'injection du vaccin 4CMenB ont été décrits comme des douleurs graves, par rapport à 4 % des cas de douleur après l'injection du produit témoin. De même, le vaccin 4CMenB a été associé à une proportion supérieure de réactions générales, dont les plus courantes étaient le malaise après 51 % des doses du vaccin 4CMenB (p/r à 30 % des injections du produit témoin; $p < 0,0001$), la myalgie après 43 % des doses du vaccin 4CMenB (p/r à 23,5 % des injections du produit témoin; valeur p non fournie) et les maux de tête après 42 % des doses du vaccin 4CMenB (p/r à 27 % des injections du produit témoin; $p < 0,0001$).

L'absentéisme scolaire a été enregistré après 12 % des injections du vaccin 4CMenB, par rapport à 4 % des injections du produit témoin. La fièvre, définie comme une température axillaire égale ou supérieure à 38 °C, a été observée après 4 % ($n = 123/3\,329$ doses) des injections du vaccin 4CMenB, par rapport à 2 % ($n = 44/2\,738$ doses) des injections du produit témoin ($p < 0,0001$). Aucune différence significative n'a été constatée dans la proportion d'épisodes de fièvre égale ou supérieure à 39 °C signalés chez les adolescents ayant reçu le vaccin 4CMenB ($n = 20$) par rapport à ceux ayant reçu le produit témoin ($n = 8$; $p = 0,0689$). Parmi les participants ayant indiqué s'ils avaient consulté un médecin pour la fièvre, 4 (0,3 %) des 1 480 adolescents ayant reçu le vaccin 4CMenB et 2 (0,2 %) des 1 290 adolescents

ayant reçu le produit témoin ont eu besoin d'une intervention médicale. Une proportion significativement plus élevée des participants ayant reçu le vaccin 4CMenB ont déclaré avoir utilisé des médicaments antipyrétiques pendant l'essai : 61 (4 %) des 1 461 adolescents ayant reçu le vaccin 4CMenB par rapport à 22 (3 %) des 689 adolescents ayant reçu le produit témoin ($p < 0,0002$) qui ont indiqué s'ils avaient pris ou non des médicaments antipyrétiques.

Selon les auteurs, les effets indésirables graves signalés par les participants après l'administration du vaccin 4CMenB étaient l'arthrite juvénile ($n = 2$), l'appendicite ($n = 4$), l'infection à *Shigella* ($n = 1$), les effets toxiques associés au médicament ($n = 1$), la méningite à pneumocoques ($n = 1$), la crise d'asthme ($n = 1$), la réaction vasovagale accompagnée de convulsions ($n = 1$) et la mort ($n = 2$). Tous les effets indésirables susmentionnés ont été jugés comme non associés au vaccin 4CMenB par les auteurs de l'étude, à l'exception de l'arthrite juvénile. Les deux cas d'arthrite juvénile ont été signalés après la troisième dose du vaccin 4CMenB administrée selon un calendrier de vaccination à 0, 1 et 2 mois, les symptômes étant apparus 170 jours et 198 jours après la vaccination, respectivement. Ces deux cas ont été considérés comme potentiellement et probablement associés au vaccin 4CMenB, respectivement. À titre de comparaison, 26 % ($n = 15/57$) des adolescents ayant reçu le produit témoin ont signalé un effet indésirable qui a été attribué au produit témoin à base d'hydroxyde d'aluminium. Deux participants ont quitté l'étude prématurément en raison d'effets indésirables graves (l'un était atteint d'arthrite juvénile, et l'autre présentait une réaction vasovagale accompagnée de convulsions).

En résumé, de 39 à 86 % des adolescents ont signalé des réactions locales, et de 15 à 51 % ont signalé des réactions générales, à l'exception de la fièvre (toutes doses combinées). Douze pour cent sont restés à la maison par suite de l'administration du vaccin 4CMenB. La proportion de fièvre (température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) était significativement supérieure après l'administration du vaccin 4CMenB par rapport à celle du produit témoin (4 % p/r à 2 %, $p < 0,0001$), tout comme l'était la proportion de participants ayant déclaré avoir pris des médicaments antipyrétiques après l'administration du vaccin 4CMenB (4 % p/r à 2 %, $p < 0,0002$). Après la vaccination par le 4CMenB, 0,27 % des adolescents ont consulté un médecin. Les effets indésirables

graves signalés par les participants après l'administration du vaccin 4CMenB étaient l'arthrite juvénile (n = 2), la réaction vasovagale accompagnée de convulsions (n = 1) et la mort (n = 2).

Adultes de 18 à 55 ans

Dans le cadre de l'étude ouverte de phase II de Kimura, Toneatto, Kleinschmidt *et al.* (2011)⁽³⁸⁾, menée en Allemagne et en Italie, 54 employés de laboratoire en bonne santé âgés de 18 à 50 ans (âge moyen : $31,8 \pm 6,1$ ET) ont été inscrits et ont reçu trois doses du vaccin 4CMenB à 0, 2 et 6 mois. À 7 mois, le vaccin MenACWY-CRM (Menveo^{MD}, Novartis) a également été administré à 41 participants. Les réactions locales et générales sollicitées, la température et la prise de médicaments, ainsi que d'autres effets indésirables non précisés, ont été consignés 30 minutes après l'injection et pendant sept jours après chaque dose, tandis que les effets indésirables ayant nécessité une intervention médicale, les effets indésirables ayant abouti au retrait de l'étude et les effets indésirables graves ont été consignés tout au long de l'étude jusqu'à six mois après la dernière dose du vaccin à l'étude. Les réactions locales ou générales graves ont été définies comme empêchant d'effectuer les activités quotidiennes. Au total, une douleur locale a été signalée par 98,1 % des participants, parmi lesquels 15,5 % ont déclaré que la douleur les empêchait d'effectuer leurs activités quotidiennes. Une induration et un érythème ont été signalés par 49,0 % (0 % de cas graves) et 47,1 % (0 % de cas graves) des participants, respectivement. Les réactions générales graves ou non suivantes ont été signalées : malaise 38,1 % (3,9 % de cas graves), myalgie 37,4 % (8,4 % de cas graves), maux de tête 31,9 % (1,3 % de cas graves), arthralgie 27,1 % (1,9 % de cas graves) et nausées 13,5 % (1,3 % de cas graves). Neuf pour cent des participants sont restés à la maison. Dans le cadre de l'étude, une fièvre égale ou supérieure à 38 °C a été observée chez 1,9 % des participants et une pyrexie (non définie) chez 2,6 % des sujets. En outre, 14,2 % des participants ont déclaré avoir pris un analgésique ou un antipyrétique. Les auteurs de l'étude ont également présenté les proportions de réactions locales et générales après chaque dose et, bien qu'une tendance ait semblé se dégager indiquant une réactogénicité accrue après chaque dose successive, aucune analyse statistique n'a été effectuée. Aucun effet indésirable grave ni décès n'a été signalé. En plus des réactions locales et générales sollicitées, 24 participants (45 %) ont subi au moins un « effet indésirable » et 7 (13 %) étaient

potentiellement associés à la vaccination (détails non fournis). Seuls les effets indésirables les plus couramment signalés étaient décrits dans l'étude : 6 cas de rhinopharyngite après l'administration du vaccin 4CMenB (trois cas après la deuxième dose et trois cas après la troisième dose) et 3 cas de rhinite. Un participant a quitté l'étude en raison d'une syncope et un autre en raison d'une rhinopharyngite, mais les chercheurs ont considéré qu'aucun de ces cas n'était associé aux vaccins à l'étude. En résumé, de 47,1 à 98,1 % des participants ont signalé des réactions locales (douleur, induration et érythème). Des réactions générales ont été observées chez jusqu'à 38,1 % des participants, une fièvre ou pyrexie étant apparue chez jusqu'à 2,6 % des participants. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Au total, 45 % des sujets ont subi au moins un « effet indésirable », dont 13 % étaient potentiellement associés au vaccin.

Dans le cadre de l'étude de phase II de Findlow *et al.* (2012)⁽³⁹⁾ sur le vaccin 4CMenB chez 38 employés de laboratoire au Royaume-Uni, pendant laquelle le vaccin a été administré à 0, 3 et 6 mois, la première dose étant accompagnée du vaccin Menveo^{MD}, l'innocuité a été évaluée pendant sept jours après chaque immunisation. Les participants ont consigné les réactions locales et générales dans un journal. Presque tous les sujets ont signalé une douleur au site d'injection du vaccin 4CMenB, dont 3 % ont fait état d'une douleur grave à la deuxième dose. Une induration au site d'injection du vaccin 4CMenB a été notée par de 41 à 51 % des participants, selon la dose. Trois pour cent ont ressenti une induration grave après la deuxième dose. De plus, de 22 % à 42 % des participants ont signalé un érythème au site d'injection du vaccin 4CMenB (3 % de cas graves à la troisième dose). Il convient de noter que la réactogénicité locale du vaccin 4CMenB était plus marquée que celle du vaccin Menveo^{MD}. Notons également que la réactogénicité locale du vaccin 4CMenB était à son meilleur niveau après la troisième dose. D'autre part, la réactogénicité générale était à son meilleur niveau après la première dose, qui était administrée en même temps que le vaccin Menveo^{MD}. Au total, 25 % des participants ont souffert de nausées et 38 % de maux de tête après la première dose, tandis qu'après la deuxième dose, 18 % seulement se sont plaints de nausées et de maux de tête. Après la troisième dose, 12 % ont signalé des nausées et 17 %, des maux de tête. Un participant a déclaré avoir eu de la fièvre après la première et la deuxième vaccination, et un autre a déclaré avoir eu de la fièvre

seulement après la deuxième dose. Les auteurs indiquent que 13 effets indésirables ont été observés pendant la période de l'étude, dont neuf ont été considérés comme associés ou potentiellement associés au vaccin 4CMenB. Parmi ces neuf effets indésirables figuraient huit réactions au site d'injection et une maladie caractérisée par une myalgie et des nausées qui est apparue trois jours après la deuxième dose du vaccin 4CMenB.

Adultes de plus de 55 ans

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude sur l'innocuité et la réactogénicité du vaccin 4CMenB chez les adultes âgés de plus de 55 ans.

III.2.4. ÉVALUATION CRITIQUE DES ÉTUDES SUR LE VACCIN 4CMENB

Le classement des preuves tirées des essais sur le vaccin 4CMenB a été effectué d'après les données disponibles provenant des études publiées ainsi que de renseignements supplémentaires sur la méthodologie fournis par le fabricant. La décision finale à la suite de l'évaluation complète de la qualité a été prise en consultation avec les membres du Groupe de travail sur le projet pilote lié au vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B.

III.2.5. UTILITÉ ET EFFICACITÉ DU VACCIN OMV NZ

Aucun essai contrôlé randomisé sur l'utilité (phase III) du vaccin OMV NZ (MeNZB^{MC} de Novartis, auparavant Chiron) n'a été mené avant son approbation, et cela dans le but de contribuer à endiguer une éclosion continue de la MI du sérogroupe B:4:P1.4 en Nouvelle-Zélande. Le méningocoque a fait l'objet d'une surveillance complète dans ce pays (population de 4,4 millions d'habitants en 2012) après l'introduction de la campagne de vaccination en 2004, et la stratégie de recherche a permis de recenser quatre publications primaires après l'homologation abordant l'efficacité du vaccin MeNZB^{MC} contre le phénotype spécifique prédominant de la MI.^{(42),(43),(44),(45)} Les conclusions de ces études sont résumées dans le Tableau 6.

McNicholas *et al.* (2008)⁽⁴²⁾ ont comparé les taux de la souche épidémique responsable de la MI du séro groupe B au cours de la période débutant deux ans avant l'introduction du vaccin OMV NZ et s'achevant deux ans après son introduction, en traitant l'année 2004 – année de mise en œuvre du programme – comme une année d'élimination et en l'excluant des calculs. Au total, le taux parmi les Néo-Zélandais âgés de moins de 20 ans a diminué dans tous les groupes ethniques – 2002-2003 : 35,6 pour 100 000 parmi les habitants originaires des îles du Pacifique; 28,2 pour 100 000 parmi les Maoris; et 11,3 pour 100 000 parmi les Européens ou autres; 2005-2006 : 11,4 pour 100 000 parmi les habitants originaires des îles du Pacifique; 8,8 pour 100 000 parmi les Maoris; et 3,6 pour 100 000 parmi les Européens ou autres. Il est important de noter que les taux d'incidence de la maladie mentionnés par McNicholas *et al.* (2008)⁽⁴⁶⁾ étaient en baisse depuis 2000 et que, de ce fait, l'épidémiologie descriptive seule ne suffit pas à prouver les répercussions du vaccin OMV NZ.

L'efficacité du vaccin (EV) a été estimée dans les trois autres articles par le même groupe de recherche. Au moyen d'une équation d'estimation généralisée contrôlant les taux d'incidence de la maladie par région, l'âge, le groupe ethnique, la situation socioéconomique, la progression de la maladie dans le temps et la saisonnalité, Kelly *et al.* (2007)⁽⁴³⁾ ont découvert que les personnes non immunisées présentaient presque quatre fois plus de risques de contracter la souche épidémique de la MI que les personnes immunisées (risque relatif [RR] = 3,7; $p < 0,0001$), pendant la période de 2001 à 2006 (lancement du programme de vaccination en 2004 pour tous les Néo-Zélandais âgés de 6 mois à 19 ans). À l'aide de cette estimation du risque relatif, les auteurs de l'étude ont calculé que l'efficacité du vaccin était de 73 % (IC à 95 % : 52, 85) [EV = $1 - 1/RR$], et le modèle a permis de calculer que 54 (IC à 95 % : 22, 115) cas de MI épidémique du séro groupe B avaient été évités grâce au vaccin.

Arnold *et al.* (2011)⁽⁴⁴⁾, du même groupe de recherche, ont récemment publié une estimation plus prudente de l'efficacité du vaccin OMV NZ. La méthodologie était similaire, mais ils ont également pris en compte l'effet de confusion résiduelle en modélisant l'efficacité du vaccin OMV NZ contre la pneumococcie invasive (PI) qui n'a pas de plausibilité biologique et devrait être de zéro. En fonction des hypothèses du modèle de régression, l'efficacité du vaccin était comprise entre 53,3 % (IC à 95 % : 25,

71) et 76,5 % (IC à 95 % : 62, 85) pendant une durée moyenne de suivi de 3,2 ans. L'estimation la plus prudente provenait d'un modèle qui contrôlait l'efficacité du vaccin contre la PI en suggérant que la confusion résiduelle restait. D'après les auteurs, comme la campagne d'immunisation était volontaire, les personnes à faible statut socioéconomique auraient pu avoir moins de chances d'être immunisées (en raison d'occasions manquées) et présenter un risque plus important de contracter la maladie (du fait du surpeuplement). De ce fait, ils sont d'avis que l'échelle de privation sociale utilisée dans le modèle statistique aurait pu ne pas rendre compte de ces questions de façon juste. Il peut également y avoir d'autres facteurs inconnus de confusion résiduelle.

Enfin, Galloway *et al.* (2009)⁽⁴⁵⁾ ont estimé l'efficacité du vaccin lors d'une étude prospective sur une cohorte représentative de la population de tous les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans au moment de la mise en marché du vaccin OMV NZ. Les cas ont été définis comme ceux présentant une MI attribuée à la souche épidémique confirmée en laboratoire. La cohorte vaccinée a été soustraite des estimations démographiques de Statistics New Zealand pour l'année 2004 afin d'obtenir une estimation du nombre d'enfants non vaccinés dans chaque conseil de santé de district. Sur les 258 421 enfants de la cohorte vaccinée, 160 870 (62,3 %) ont reçu au moins trois doses administrées à 6 semaines d'intervalle (complètement vaccinés) pendant la période de suivi de 24 mois; et 90,5 % ont reçu une, deux ou trois doses (233 906/258 421). Les enfants de la cohorte vaccinée qui ont reçu une ou deux doses du vaccin OMV NZ ont été considérés comme partiellement vaccinés (73 036/258 421 [28,2 %]). Sur les 28 cas de souche épidémique confirmés en laboratoire, douze (42,9 %) avaient été complètement vaccinés avant l'apparition de la maladie. Le risque d'infection par la souche épidémique de la méningococcie était cinq fois moins important pour les enfants complètement vaccinés que pour les enfants non vaccinés, ce qui correspond à une efficacité du vaccin estimée de 80,0 % (IC à 95 % : 52,5; 91,6) chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans. L'efficacité du vaccin en cas de vaccination partielle (administration d'une ou deux doses) était de 71,1 % (IC à 95 % : 22,3; 89,2).

Selon une analyse distincte dans cet article, sur les 143 265 enfants âgés de 6 mois à moins de 3 ans, 89 776 (62,7 %) ont été complètement vaccinés et 40 235 (28,1 %) ont été partiellement vaccinés. Sur les 22 cas de souche épidémique confirmés en laboratoire dans ce groupe de jeunes enfants, huit (36,4 %) avaient reçu trois doses du vaccin administrées aux intervalles prescrits avant l'apparition de la maladie. Les enfants complètement vaccinés dans ce groupe d'âge avaient six fois moins de risques d'être infectés par la souche épidémique de la MI par rapport aux enfants non vaccinés, soit une efficacité du vaccin estimée de 84 % (IC à 95 % : 59,4; 94,3). L'efficacité du vaccin en cas de vaccination partielle était de 71,4 % (IC à 95 % : 17,6; 90,1).

Les estimations de l'efficacité du vaccin pendant les 12 premiers mois suivant l'admissibilité à recevoir une série complète de vaccination étaient de 81,5 % (IC à 95 % : 36,9; 94,6) pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans; et de 89,2 % (IC à 95 % : 46,3; 97,8) pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 3 ans. Toutefois, pour la seconde période de 12 mois (mois 13 à 24), les estimations de l'efficacité du vaccin étaient nettement inférieures, avec 33,0 % (IC à 95 % : -215,7; 85,8) et 50,2 % (IC à 95 % : -146,5; 90,0) pour les deux groupes d'âge, respectivement⁽⁴⁵⁾.

D'après ces documents, l'efficacité du vaccin OMV NZ est comprise entre 33 et 84 %, en fonction du groupe d'âge, du nombre de doses, des méthodes de modélisation et du délai écoulé depuis la vaccination (c.-à-d. baisse de l'immunité). Aucun article n'a explicitement décrit les effets d'immunité collective, mais les taux d'incidence de la maladie ont chuté dans la population entière.

III.2.6. IMMUNOGÉNICITÉ DU VACCIN OMV NZ

Voir [l'Annexe 2](#).

III.2.7. INNOCUITÉ DU VACCIN OMV NZ

Voir [l'Annexe 2](#).

III.2.8. SURVEILLANCE APRÈS HOMOLOGATION DU VACCIN OMV NZ

Dans le cadre des critères d'inclusion secondaires dans l'examen documentaire, la stratégie de recherche a permis de recenser quatre études sur l'innocuité du vaccin OMV NZ menées en Nouvelle-Zélande après son homologation, qui sont abordées ci-dessous afin de fournir un contexte en situation réelle pour les préoccupations en matière d'innocuité.^{(47),(48),(49),(50)} Toutes ces études ont été réalisées par le ministère de la Santé de ce pays avec le financement du fabricant du vaccin (Chiron, désormais Novartis) et ont fait l'objet d'un examen prospectif attentif des effets indésirables par un conseil indépendant de suivi de l'innocuité nommé par le Conseil de recherche en santé. Parmi les effets indésirables étudiés figuraient, entre autres, les convulsions fébriles simples, la bronchiolite et le purpura de Schönlein-Henoch.

Aucune augmentation des taux de convulsions fébriles simples n'a été observée pendant la surveillance du vaccin OMV NZ après sa mise en marché. Une surveillance active en milieu hospitalier dans les quartiers sud d'Auckland (faible statut socioéconomique, forte proportion de personnes autochtones) combinée à des données du registre national d'immunisation a permis de déterminer qu'entre juillet 2004 et novembre 2005, aucune augmentation des convulsions fébriles n'a été observée 1, 2, 4 et 7 jours après la vaccination chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Les auteurs ont estimé qu'environ 63 000 doses avaient été administrées dans la région pendant la période de l'étude. Le risque relatif de convulsion fébrile simple dans les sept premiers jours suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin OMV NZ était de 0,68 (IC à 95 % : 0,37; 1,23).⁽⁴⁸⁾ Une autre étude a fait état des taux de crises convulsives pédiatriques dans trois hôpitaux entre 2004 et 2006. Au total, 17 enfants de moins de 5 ans ont été atteints de crises convulsives dans les quatre jours suivant la vaccination. Onze cas étaient des convulsions fébriles simples, mais une infection concomitante a été diagnostiquée chez neuf de ces enfants. Les auteurs définissent deux seuils *a priori* acceptables de crises convulsives après la vaccination, qui sont de 1/10 000 doses et 1/20 000 doses, d'après une fourchette de taux publiés de convulsions fébriles après la vaccination dans le cas des immunisations systématiques. Les documents cités comprennent à la fois les vaccins

anticoquelucheux à germes entiers et acellulaires. Le taux de convulsions fébriles simples était de 1/28 000 doses et le taux de toutes les crises convulsives après la vaccination était de 1/18 600, bien que les auteurs indiquent que toutes les crises convulsives qui n'ont pas été classées comme des convulsions fébriles simples ont été attribuées à d'autres causes. Étant donné que le taux de crises convulsives était significativement inférieur sur le plan statistique au seuil de 1/20 000, les auteurs ont conclu que le vaccin OMV NZ n'augmentait pas le risque de convulsions fébriles simples.⁽⁴⁷⁾

Au cours d'une étude de phase II sur le vaccin OMV NZ menée par Wong *et al.* (2009)⁽⁵¹⁾ (décrite à l'Annexe 2), davantage d'hospitalisations pour cause de bronchiolite ont été dénombrées chez les nourrissons auxquels le vaccin avait été administré par rapport à ceux qui ne l'avaient pas reçu ($n = 5$ parmi les nourrissons auxquels le vaccin OMV NZ et les vaccins systématiques pour les nourrissons avaient été administrés, $n = 1$ parmi les nourrissons ayant reçu uniquement les vaccins systématiques). En conséquence, le risque d'hospitalisation pour cause de bronchiolite a été étudié pendant la surveillance du vaccin OMV NZ après son homologation. Les taux de bronchiolite ont été évalués au moyen des données administratives des hôpitaux à l'échelle du pays, et les renseignements sur la vaccination ont été tirés d'un registre national d'immunisation. Une méthodologie combinant une comparaison descriptive (distribution saisonnière de la bronchiolite avant et après l'introduction du vaccin), une analyse de cohorte (au moyen du nombre de jours-personnes présentant un risque) et des études cas-témoins ont été utilisées pour évaluer le risque d'hospitalisation pour cause de bronchiolite. Du point de vue descriptif, le pic de bronchiolite de l'hiver 2005 a été temporairement associé à une hausse des taux d'immunisation par le vaccin OMV NZ dans la population; toutefois, le risque relatif d'hospitalisation par suite d'une bronchiolite dans les 60 jours suivant n'importe quelle dose du vaccin était de 0,36 (IC à 95 % : 0,33-0,38), ce qui pourrait représenter un effet de la vaccination de sujets en bonne santé. L'écart entre les cotes de vaccination au cours des 30 derniers jours chez les sujets atteints de bronchiolite et les cotes de vaccination au cours des 30 derniers jours chez les sujets hospitalisés pour d'autres

maladies n'était pas significatif (rapport de cotes = 0,65; IC à 95 % : 0,34; 1,24). Le vaccin OMV NZ n'a pas entraîné d'augmentation du risque d'hospitalisation pour cause de bronchiolite pendant la surveillance après son homologation.⁽⁴⁹⁾

Un seul cas de purpura de Schönlein-Henoch (PSH) s'est produit quatre jours après la vaccination, au début de la campagne d'immunisation. Après ce cas, cette affection a été ajoutée à la liste des états pathologiques à évaluer lors de la surveillance à l'hôpital en collaboration avec le conseil indépendant de suivi de l'innocuité. Dans le cadre de la surveillance en milieu hospitalier effectuée dans deux hôpitaux desservant la région du grand Auckland pendant une période de 16 mois, aucune augmentation du risque de PSH pendant les sept premiers jours suivant la vaccination n'a été observée (RR = 0,66; IC à 95 % : 0,26; 1,72). En outre, sur les huit enfants non immunisés qui avaient contracté la maladie et qui avaient été vaccinés par la suite, sept n'ont pas développé de récurrence de la maladie.⁽⁵⁰⁾

Parmi les autres états pathologiques observés pendant la surveillance nationale de l'innocuité après la mise en marché du vaccin figuraient l'anaphylaxie, l'urticaire, les épisodes d'anxiété, la paralysie flasque aiguë (PFA), l'encéphalopathie, la thrombocytopénie, les épisodes hypotoniques-hyporéactifs et la maladie de Kawasaki. Tous étaient rares, et les auteurs n'ont pas comparé de façon uniforme les taux de ces effets chez les sujets vaccinés par rapport aux taux d'incidence de référence. Il y a eu 64 épisodes d'anaphylaxie pendant la période de surveillance, dont un était associé au vaccin. Sur les 11 cas de PFA, la maladie a été observée chez 2 enfants vaccinés (en post-vaccination), mais ces cas ont été considérés comme n'étant pas liés à l'immunisation. Ces chiffres n'étaient pas supérieurs au nombre de cas de PFA qui se seraient produits selon les prévisions si aucun programme d'immunisation par le vaccin OMV n'avait été mis en place.⁽⁴⁷⁾

III.2.9. ÉVALUATION CRITIQUE DES ÉTUDES SUR LE VACCIN OMV NZ

Le classement des preuves relatives à l'efficacité du vaccin OMV NZ tirées de quatre études de cohorte est présenté au Tableau 6. Toutes les études ont été classées au niveau II-2, et les notes de validité interne allaient de « bon » à « mauvais ».

III.2.10. ANALYSE DE L'EXAMEN DOCUMENTAIRE

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB a été mesurée dans le cadre de douze essais sur environ 5 800 participants en bonne santé, parmi lesquels 4 000 étaient des enfants âgés de 2 à 24 mois, 84 étaient des enfants âgés de 40 à 43 mois et 1 738 étaient des adolescents ou des adultes âgés de 11 à 55 ans. Des rapports ont été présentés à ce sujet. Ces essais ont évalué la réaction immunitaire à l'antigène de chaque vaccin indépendamment après la vaccination, en combinant les titres d'ABSh ($\geq 1:4$ ou $\geq 1:5$) par rapport aux souches de référence H44/76, N5/99 et NZ98/254 et la quantité d'anticorps IgG propres à l'antigène, dans des études effectuées avant l'identification d'une souche de référence (M10713) exprimant principalement l'antigène NHBA du vaccin. Seuls quatre essais ont indiqué le pourcentage de participants présentant des titres d'ABSh par rapport à la souche de référence M10713 : deux essais, publiés dans Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾, portaient sur des nourrissons âgés de 12 mois ou moins, et deux autres sur des enfants de 40 mois.^{(30),(36),(32),(33)}

Chez les nourrissons âgés de 12 mois ou moins, il a été déterminé que le vaccin 4CMenB était immunogène après au moins deux ou trois doses, et une réponse anamnétique à une dose de rappel, administrée à l'âge de 12 mois, était évidente. Les calendriers de vaccination des nourrissons visés par l'évaluation comprenaient : trois doses administrées à 2, 3 et 4 mois; trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois avec ou sans dose de rappel à 12 mois; et trois doses administrées entre 6 et 8 mois, 60 jours plus tard et à 12 mois. Cependant, les titres d'ABSh diminuaient progressivement avant la dose de rappel.⁽¹³⁾ De plus, douze mois après l'administration de la dose de rappel, à 24 mois, les titres d'ABSh étaient faibles, en particulier par rapport à la souche NZ98/254.⁽²⁹⁾ La non-infériorité par rapport aux vaccins administrés simultanément (Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD}) a également été démontrée; la seule

exception était l'écart observé entre le pourcentage de nourrissons présentant des titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:5 par rapport à la souche NZ98/254⁽²²⁾ lorsque le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques étaient administrés à des moments distincts et le pourcentage lorsqu'ils étaient administrés simultanément à 2, 4 et 6 mois, ce qui laisse à penser que le calendrier suivi peut avoir des répercussions sur le composant OMV NZ du vaccin. Dans le cadre d'un autre essai, des proportions comparables de nourrissons ont atteint le seuil d'ABSh après une dose de rappel, avec ou sans administration simultanée du vaccin Priorix-Tetra^{MC} ⁽²⁸⁾.

Chez les enfants âgés de 12 à 24 mois, on a constaté que le vaccin 4CMenB était immunogène contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 après l'administration de deux doses (à 12 et 14 ou à 13 et 15 mois),⁽³⁴⁾ mais pas après l'administration d'une dose unique à 12 mois.⁽¹³⁾ Les TMG étaient compris entre 32 et 627 un mois après l'administration de la deuxième dose de vaccin 4CMenB, contre entre 1 et 1,2 au départ. Cependant, les titres d'ABSh diminuaient au bout de 9 à 10 mois (lorsque la mesure était prise à l'âge de 24 mois) et étaient les plus faibles contre la souche NZ98/254.⁽²⁹⁾ L'administration d'une troisième dose du vaccin à 24 mois a stimulé les titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:5 contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 chez tous les participants.

Parmi les 84 enfants qui ont reçu deux doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et de 42 mois, la séroprotection a été atteinte un mois après l'administration de la deuxième dose pour l'ensemble des souches de référence par de 70 à 100 % des participants, selon la souche de référence. La proportion de participants présentant des titres séroprotecteurs était la plus faible contre la souche M10713.^{(32),(33),(30),(36)}

Chez les adolescents et les adultes, on a constaté que le vaccin 4CMenB était immunogène contre les souches H44/76, N5/99 et NZ98/254 après au moins une dose, bien que des TMG supérieurs aient été observés après deux doses par rapport à une seule dose du vaccin. Les réactions à une dose de rappel étaient également évidentes dans l'essai mené sur des adolescents : à 6 mois, au moins 91 % des adolescents présentaient des titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:4 pour chacune des trois souches de référence après deux ou trois doses, par rapport à de 73 à 76 % après une

Dose.⁽²¹⁾ Chez les adultes, quatre mois après l'administration de la deuxième dose, 96 % et 100 % présentaient des titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:4 contre les souches H44/76 et N5/99, respectivement, tandis que 67 % d'entre eux avaient des titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:4 contre la souche NZ98/254.⁽³⁸⁾

Dans l'ensemble, par rapport aux autres souches de référence sélectionnées, les réactions immunitaires étaient les plus faibles contre la souche NZ98/254, la seule souche pour laquelle il existe des données relatives à l'efficacité. Il s'agit là d'un constat intéressant, étant donné que la souche NZ98/254 exprime les mêmes antigènes PorA (P1.4) et NHBA (peptide 2) que le vaccin 4CMenB. Elle exprime également le même variant 1 de la protéine fHbp (mais des sous-variants différents) que le vaccin, avec une bonne réactivité croisée entre les sous-variants du variant 1 de la protéine fHbp observée lors des études précliniques.⁽¹⁰⁾ Il a été avancé que la faible réponse du sérum sanguin de sujets vaccinés exposés à cette souche pouvait être en partie attribuable au niveau d'expression de ces antigènes par la souche NZ98/254.⁽¹³⁾

Les résultats des essais de phase II comparant l'immunogénicité du vaccin 4CMenB à celle d'un vaccin expérimental recombinant sans OMV contre le méningocoque B (rMenB) semblent indiquer que l'OMV joue un rôle d'adjuvant.^{(13),(25)} Toutefois, ces essais n'ont pas comparé directement l'immunogénicité du vaccin 4CMenB à celle du vaccin OMV NZ. Des études portant sur l'immunogénicité du vaccin OMV NZ administré à des nourrissons et à des enfants en Nouvelle-Zélande ont mis en évidence les effets bénéfiques de l'administration d'une troisième dose.⁽²⁰⁾ Cependant, comme c'est le cas avec le vaccin 4CMenB, une diminution assez rapide du nombre d'anticorps bactéricides a été observée après l'administration de trois doses.⁽⁵²⁾ L'administration d'une quatrième dose du vaccin OMV NZ à l'âge de 10 mois (4 mois après le calendrier de primo-vaccination à trois doses) a produit une réponse anamnétique, qui a entraîné une augmentation du pourcentage de nourrissons atteignant le seuil d'ABSh, la proportion passant de 48 % après la troisième dose à 69 % après la quatrième dose⁽⁵²⁾. Selon des études réalisées après l'homologation du vaccin OMV NZ, l'efficacité du vaccin serait comprise entre 53,3 % et 84 % sur deux à trois ans d'observation.

Dans onze des douze essais sur le vaccin 4CMenB inclus dans cet examen, l'innocuité a été mesurée chez environ 8 200 participants, parmi lesquels 6 400 étaient des enfants âgés de 2 à 24 mois, 84 étaient des enfants âgés de 40 à 43 mois, et 1 738 étaient des adolescents ou des adultes âgés de 11 à 55 ans. Dans le cadre de ces essais, les réactions locales et générales sollicitées ont été consignées sur une période de sept jours après la vaccination, et les effets indésirables graves et autres effets indésirables ont été signalés jusqu'à six mois après l'administration de la dernière dose de vaccin 4CMenB.

Chez les nourrissons et les enfants, les effets indésirables locaux et généraux sollicités après l'administration du vaccin 4CMenB étaient l'érythème, l'induration et l'irritabilité. Chez les nourrissons, que le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques pour les nourrissons aient été administrés en même temps ou séparément, des réactions locales au niveau du site d'injection du 4CMenB ont été observées dans des proportions semblables, sauf en ce qui concerne la douleur, qui était plus forte en cas d'administration concomitante.⁽²²⁾ Une proportion plus élevée de nourrissons présentant des réactions générales sollicitées, notamment de la fièvre, a été observée dans les cas où le vaccin 4CMenB avait été administré en concomitance avec les vaccins Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD(22)} ou Priorix-Tetra^{MC(28)}. Des cas de fièvre ont été signalés chez jusqu'à 60 % des nourrissons et étaient plus fréquents après l'administration de la première ou de la deuxième dose du vaccin 4CMenB. Dans le cadre de la seule étude portant sur des nourrissons auxquels Pediacel^{MD} avait été administré comme vaccin DCaT-VPI-Hib, la proportion de cas de fièvre était comparativement plus faible (9,2 % après toutes les doses, 18 % après la première dose). Cependant, cette étude ne prenait en compte que 46 sujets vaccinés avec le vaccin 4CMenB et est trop limitée pour permettre de tirer des conclusions quant à l'impact des différences de préparation des vaccins systématiques pour nourrissons sur l'apparition de la fièvre après l'administration simultanée du vaccin 4CMenB.

Chez les enfants de 12 à 24 mois, des pourcentages plus élevés d'érythème et d'induration ont été observés après la première dose du vaccin 4CMenB, administrée en même temps que le vaccin Priorix-Tetra^{MC}, par rapport aux cas où le vaccin

4CMenB était administré seul. Les taux de réactions générales sollicitées après la première dose étaient également plus élevés parmi les enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que le vaccin Priorix-Tetra^{MC}, à l'exception des vomissements, dont l'incidence était légèrement supérieure parmi les enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB seul. En ce qui concerne la fièvre, 35 % et 36 % des enfants ont eu de la fièvre de un à quatre jours après les première et deuxième doses du vaccin 4CMenB administrées à 13 et 15 mois, respectivement⁽³⁴⁾. Ces pourcentages étaient légèrement inférieurs à ceux observés chez les enfants ayant reçu la première dose du vaccin 4CMenB en même temps que le vaccin Priorix-Tetra^{MC} à l'âge de 12 mois et la deuxième dose du vaccin 4CMenB à 14 mois (37 % et 40 % de cas de fièvre après la première et la deuxième dose, respectivement).

Fait à signaler, bien que le vaccin 4CMenB n'ait été administré qu'à 84 enfants âgés de 40 et 42 mois qui n'avaient pas été immunisés auparavant avec ce vaccin, un épisode de convulsion fébrile s'est produit six heures après l'immunisation et 10 participants ont souffert d'une arthralgie transitoire grave. De même, les réactions locales étaient très courantes dans ce groupe.^{(32),(30),(41)}

Chez les adolescents, les proportions de réactions locales après l'administration du vaccin 4CMenB étaient comparables après chaque dose, même si les pourcentages de réactions locales ont légèrement diminué après l'administration de la deuxième et de la troisième dose, par rapport à ceux enregistrés après la première dose. Les réactions locales sollicitées ont été signalées après de 39 % (œdème) à 86 % (douleur) des injections du vaccin 4CMenB, tandis que les réactions générales ont été signalées après de 4 % (fièvre supérieure ou égale à 38 °C) à 51 % (malaise) des doses du vaccin 4CMenB (toutes doses confondues).⁽²¹⁾ La fièvre était nettement plus forte après administration du vaccin 4CMenB, par comparaison aux résultats d'un contrôle après administration d'un vaccin contenant du sulfate d'aluminium (après 4 % des injections du vaccin 4CMenB p/r à 2 % pour le produit témoin, $p < 0,0001$), tout comme l'était la proportion de sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB qui ont déclaré avoir pris des médicaments antipyrétiques (4 % p/r à 2 %, $p < 0,0002$). Dans le cadre d'une étude unique réalisée sur des adultes, la proportion de réactions locales sollicitées signalées allait de 47 % (érythème) à 98 % (douleur) après administration du vaccin 4CMenB,

tandis que la proportion de réactions générales sollicitées signalées allait de 2,6 % (fièvre) à 38,1 % (malaise) [toutes doses confondues]. Au total, 12 % d'adolescents et 9 % d'adultes ont signalé qu'ils avaient dû rester à la maison après avoir été vaccinés avec le vaccin 4CMenB.

Risque de fièvre et de convulsion fébrile

Selon les auteurs, aucune augmentation des convulsions fébriles n'a été mentionnée dans les premiers rapports des essais du vaccin 4CMenB. Selon l'étude de Vesikari *et al.* (2013)⁽³⁵⁾, 4 cas de convulsions (tous étaient accompagnés de fièvre, mais 2 ont été signalés comme des cas de convulsions fébriles) se sont produits sur un total de 2 478 nourrissons de moins de 12 mois, dans les 24 heures suivant l'administration du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques. D'après Philip *et al.* (2012)⁽³²⁾, Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Martin *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾, sur les 84 enfants ayant reçu une série de primo-vaccination par le 4CMenB à l'âge de 40 et 42 mois, un enfant a présenté une convulsion fébrile six heures après l'administration du vaccin 4CMenB. L'utilisation du vaccin 4CMenB n'ayant été approuvée dans aucun pays ou territoire, il n'existe pas encore d'études de phase IV menées après son homologation sur son innocuité afin d'établir le risque de convulsions fébriles associé au vaccin dans la population réelle. Étant donné que le vaccin 4CMenB pourrait être associé à un risque important de convulsions fébriles, tout comme c'est le cas du vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV), nous présentons ci-dessous quelques considérations relatives à la fièvre et à la convulsion fébrile.

Il convient de noter que, dans la seule étude où le vaccin Pediacel^{MD} était utilisé comme vaccin systématique pentavalent pour les nourrissons, le risque de fièvre était moins élevé que dans les autres études qui utilisaient le vaccin Infanrix hexa^{MC}, comme nous l'avons vu plus haut. Cela pourrait avoir des répercussions sur le programme de vaccination, mais il est nécessaire d'obtenir davantage de données à ce sujet.

Pour ce qui est de l'administration du vaccin 4CMenB aux tout-petits, dans l'étude de Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011)⁽³⁴⁾, une proportion plus importante d'enfants a eu de la fièvre avec des températures égales ou supérieures à 38 °C après la première dose lorsque le vaccin 4CMenB était administré en même temps que le Priorix-Tetra^{MC}

que lors de l'administration du vaccin 4CMenB seul (43 % p/r à 35 %, respectivement). Bien que Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011) aient fait état de taux supérieurs de cas de fièvre lorsque le vaccin 4CMenB était administré en même temps que le Priorix-Tetra^{MC}, les taux étaient inférieurs à ceux enregistrés dans d'autres études évaluant la fièvre après la première dose du vaccin Priorix-Tetra^{MC} administré à des participants du même âge.⁽⁵³⁾ Le vaccin Priorix-Tetra^{MC} est associé à une probabilité plus élevée de fièvre, avec de 60 % à 68 % de cas de fièvre parmi les participants, dont 10 % présentant une fièvre égale ou supérieure à 39,5 °C après la première dose. Dans l'étude sur le vaccin 4CMenB de Prymula, Vesikari, Esposito *et al.* (2011)⁽³⁴⁾, 53 % des participants ont signalé avoir eu de la fièvre (≥ 38 °C) dans les 5 à 28 jours suivant l'administration simultanée du vaccin 4CMenB et du vaccin Priorix-Tetra^{MC}. Il est important de noter que la fièvre associée au vaccin 4CMenB atteint son niveau le plus élevé six heures après l'immunisation et que peu de cas de fièvre persistent au-delà de deux jours après l'immunisation. D'un autre côté, la fièvre associée au vaccin RROV a tendance à apparaître de 7 à 10 jours après l'immunisation. Par conséquent, lorsque ces vaccins sont administrés simultanément, il y a deux périodes de risque de convulsion fébrile.

Le risque de convulsion fébrile après l'administration du vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle ProQuad^{MD} (Merck) était moindre dans les essais que le risque observé lors de la surveillance après l'homologation du vaccin, et la même situation pourrait se produire avec le vaccin 4CMenB. Dans le cadre des études menées avant l'homologation du vaccin RROV sur des enfants en bonne santé âgés de 12 à 23 mois, des cas de fièvre ($\geq 38,9$ °C) ont été observés chez 21,5 % des enfants ayant reçu le vaccin RROV ($n = 4\,497$), par rapport à 14,9 % des enfants auxquels le vaccin antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux (ROR) et le vaccin contre la varicelle avaient été administrés simultanément ($n = 2\,038$) (différence de risques : 6,6 % [IC à 95 % : 4,6; 8,5])⁽⁵⁴⁾. Deux études de cohorte réalisées sur le vaccin RROV après son homologation aux États-Unis ont évalué le risque de convulsion fébrile chez des enfants âgés de 12 à 23 mois. L'une de ces études était parrainée par Merck⁽⁵⁵⁾, et l'autre par les Centers for Disease Control (CDC).⁽⁵⁶⁾ Les taux de convulsions fébriles chez les enfants ayant reçu une première dose du vaccin RROV par rapport à ceux observés chez les enfants ayant reçu séparément des premières doses du vaccin ROR

et du vaccin contre la varicelle administrées lors de la même visite, étaient les suivants : 7,0 pour 10 000 vaccinations p/r à 3,2 pour 10 000 vaccinations pendant la période de 5 à 10 jours suivant la vaccination (RR = 2,2; IC à 95 % : 1,0; 4,7; $p < 0,05$),^{(55),(56)} et 8,5 pour 10 000 vaccinations p/r à 4,2 pour 10 000 vaccinations, taux non ajustés, pendant la période de 7 à 10 jours après la vaccination (RR ajusté = 2,0; IC à 95 % : 1,4; 2,9; $p = 0,0001$).⁽⁵⁶⁾

Cette augmentation du risque de près du double s'est traduite par un cas de convulsion fébrile supplémentaire sur de 2 300 à 2 600 enfants ayant reçu une première dose du vaccin RROV, par rapport à ceux ayant reçu séparément une première dose du vaccin ROR et du vaccin contre la varicelle.⁽⁵⁴⁾ Une surveillance de l'innocuité du vaccin après son homologation sera nécessaire afin de déterminer le risque de convulsion fébrile pour la population après l'administration du vaccin 4CMenB.

Placebo contenant de l'aluminium

Le seul essai contrôlé par placebo portant sur le vaccin 4CMenB, réalisé par Santolaya *et al.* (2012)⁽²¹⁾, a mis en évidence une réactogénicité comparable entre le vaccin et un produit témoin contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Au lieu d'un placebo inerte non réactif, les auteurs ont utilisé un placebo potentiellement réactif contenant de l'aluminium, un adjuvant, comme produit témoin. Le produit témoin et le vaccin 4CMenB contenaient tous deux 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium. Étant donné que les chercheurs doivent seulement démontrer une différence non significative de réactogénicité entre le vaccin à l'étude et un placebo pour prouver l'innocuité d'un vaccin, un placebo réactif peut gonfler le profil d'effets indésirables du placebo et, ce faisant, accroître artificiellement le profil d'innocuité du vaccin à l'étude. Par conséquent, la prudence est de rigueur dans l'interprétation des données sur la réactogénicité et la tolérabilité du vaccin 4CMenB tirées de l'essai de Santolaya *et al.* (2012).

Répercussions de l'acétaminophène

Prymula *et al.* (2011)⁽²⁶⁾ ont évalué l'effet du paracétamol prophylactique sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins systématiques (Infanrix hexa^{MC} et Pevnar^{MD}) administrés en même temps que le vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Aucune

différence significative n'a été observée dans l'immunogénicité du vaccin 4CMenB par rapport aux souches de référence H44/76-SL, N5/99 et NZ98/254 lorsque le vaccin a été administré en même temps que les vaccins systématiques, avec ou sans administration de paracétamol prophylactique. Il n'est pas clairement indiqué si l'administration de paracétamol par les parents, indépendamment de l'étude, était incluse dans les soins habituels dans le groupe sans paracétamol, ou si ce groupe avait reçu la consigne de ne pas administrer de paracétamol aux enfants. Il a été déterminé que l'administration de paracétamol prophylactique réduisait les épisodes fébriles après la vaccination. La proportion de nourrissons présentant une température égale ou supérieure à 38,5 °C était inférieure de près de 50 % chez les nourrissons ayant reçu du paracétamol par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (51 % p/r à 25 %). Même si les températures égales ou supérieures à 39,5 °C étaient rares dans les deux groupes, une plus faible proportion de nourrissons ont eu de la fièvre ($\geq 39,5$ °C) parmi ceux ayant reçu du paracétamol (1 % p/r à 5 %). En outre, dans les deux groupes, la proportion de nourrissons présentant une fièvre ($\geq 38,5$ °C et $\geq 39,5$ °C) a diminué avec chaque dose successive du vaccin 4CMenB.

Il est intéressant de noter que, lorsque les parents du sous-groupe avec étiquetage en clair ont été informés du risque d'épisodes fébriles après la vaccination dans une étude de phase III en cours (données en dossier de Novartis), la probabilité de fièvre traitée médicalement chez les nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que les vaccins systématiques (Infanrix hexa^{MC} et Prevnar^{MD}) était moins élevée dans le sous-groupe avec étiquetage en clair que dans le sous-groupe à l'insu de l'observateur (1,42 % p/r à 5,27 %). Il n'est pas clairement indiqué s'il avait été conseillé aux parents d'administrer des antipyrétiques en prophylaxie, car l'essai est toujours en cours et ses résultats n'ont pas encore été publiés.

L'étude de l'administration prophylactique d'acétaminophène avec le vaccin 4CMenB montre que cet antipyrétique n'affaiblit pas l'immunogénicité du vaccin. Comme prévu, moins de cas de fièvre ont été observés parmi les sujets ayant reçu du paracétamol en prophylaxie. Les conseils aux parents peuvent réduire les taux de fièvre nécessitant une intervention médicale.

Les résultats de Prymula *et al.* (2011)⁽²⁶⁾ laissent à penser que l'administration systématique d'acétaminophène en prophylaxie est une stratégie appropriée pour contrer les taux élevés de fièvre chez les nourrissons recevant le vaccin 4CMenB. Une telle pratique s'écarterait de la pratique actuelle. Même si le *Guide canadien d'immunisation* ne contient pas de recommandation au sujet de l'administration prophylactique d'antipyrétiques au moment de l'immunisation, l'administration par les parents de médicaments antipyrétiques, tels que l'acétaminophène (paracétamol) ou l'ibuprofène, est généralement recommandée par les prestataires de soins de santé pour le traitement de la fièvre spontanément résolutive qui se manifeste après la vaccination. Il n'y a pas de pratique courante parmi les prestataires de soins de santé concernant l'administration prophylactique d'antipyrétiques pour *prévenir* la fièvre associée au vaccin; certains peuvent la recommander, et d'autres non. De même, il n'existe pas de données relatives à l'innocuité d'une pratique d'administration systématique d'antipyrétiques avec chaque dose d'un vaccin donné, comme l'étude de Prymula semble le suggérer. À l'échelle de la population, il pourrait y avoir des effets indésirables hépatotoxiques chez les nourrissons sensibles (ceux présentant un état pathologique sous-jacent ou atteints d'une maladie aiguë, par exemple).

En outre, des préoccupations ont été soulevées selon lesquelles les médicaments antipyrétiques pourraient potentiellement interférer avec l'immunogénicité des vaccins systématiques,⁽⁵⁷⁾ après que Prymula *et al.* (2009)⁽⁵⁸⁾ ont signalé des réductions significatives des réponses anticorps à plusieurs antigènes des vaccins systématiques lorsque du paracétamol a été administré aux nourrissons en prophylaxie avant et après la vaccination systématique par un vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent qui utilise une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, par Infanrix hexa^{MC} et par Rotarix^{MD}. En revanche, Prymula *et al.* (2011)⁽²⁶⁾ ont depuis déclaré que l'administration systématique de paracétamol n'avait aucun effet sur l'immunogénicité des vaccins 4CMenB, Infanrix hexa^{MD} et Prevnar^{MD}.

On ne comprend pas encore complètement l'interaction immunologique complexe entre les vaccins et les antipyrétiques. De plus, alors que les travaux de Prymula laissent à penser que les cas de fièvre après l'immunisation pourraient diminuer grâce à l'administration systématique de doses d'acétaminophène en prophylaxie, on ne sait

pas si l'administration prophylactique d'acétaminophène permettra de réduire le risque de convulsion fébrile. De même, les répercussions à l'échelle de la population d'une telle pratique doivent être prises en considération.

IV. LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBANTES

Il reste des lacunes en matière de données probantes, décrites ci-dessous, pour tous les domaines présentés dans ce rapport. L'Encadré 1 met en évidence les stratégies recommandées pour répondre à ces besoins, et le texte décrit en détail les lacunes en matière de données probantes. Ces stratégies sont tirées de l'expertise fournie par le groupe de travail sur le méningocoque du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), ainsi que des documents existants. Par exemple, Snape *et al.*⁽⁵⁹⁾ ont récemment recensé certains enjeux liés à la surveillance après l'homologation du vaccin, dont un certain nombre figurent dans l'Encadré 1. Il convient de noter que la surveillance et la recherche sont étroitement liées et qu'une recommandation suggérée dans un domaine pourrait également être traitée par des travaux menés dans l'autre.

Encadré 1 : Recommandations de surveillance et de recherche pour combler les lacunes en matière de données probantes concernant le vaccin 4CMenB

Domaine	Préoccupation particulière	Recommandation
Surveillance	Épidémiologie du méningocoque	Surveillance accrue du méningocoque avant et après la mise en œuvre du vaccin. Effets du vaccin sur les souches du séro groupe B et des autres sérogroupes chez les personnes admissibles au programme de vaccination (effets directs) et non admissibles (effets indirects/collectifs).

Surveillance	Caractéristiques microbiologiques	Les laboratoires doivent être capables d'examiner les caractéristiques microbiologiques habituelles des méningocoques ainsi que de déterminer les types de NHBA, de NadA et de fHbp de tous les isolats. Rôle important des laboratoires de référence.
	Effets secondaires suivant l'immunisation	Surveillance accrue des effets secondaires suivant l'immunisation dans le cadre d'un programme similaire au « Intensive Vaccines Monitoring Program » de la Nouvelle-Zélande sur le vaccin OMV NZ. S'assurer que les données de base sur les effets indésirables à prévoir (p. ex. convulsions fébriles) sont recueillies.
	Administration du vaccin	Registres universels d'immunisation dans toutes les provinces du Canada.
Recherche	Efficacité directe du vaccin	Recherches examinant les caractéristiques microbiologiques de la MI du séro groupe B chez les personnes vaccinées et non vaccinées; examen des échecs vaccinaux. Études séro-épidémiologiques sur les personnes vaccinées et non vaccinées. Calcul de l'efficacité du vaccin au moyen de la « méthode de dépistage » s'il existe un registre d'immunisation.

Recherche	Effets indirects/collectifs potentiels	Études du portage nasopharyngien des méningocoques avant et après la mise en œuvre du vaccin.
	Durée de la protection	Études séro-épidémiologiques sur les personnes immunisées pour déceler un affaiblissement de l'immunité.
	Biologie moléculaire du méningocoque	Recherches microbiologiques décrivant les changements dans le sérotype, les complexes clonaux, les caractéristiques des protéines de surface avant et après la mise en œuvre du vaccin.
	Acceptabilité du vaccin pour le grand public	Recherches étudiant la tolérance au risque et l'acceptabilité du profil d'effets indésirables du vaccin 4CMenB.

Les lacunes en matière de données probantes peuvent être classées en fonction des besoins de recherche et de surveillance, comme c'est le cas ci-dessus. Autrement, elles sont présentées ci-dessous, regroupées en un certain nombre de domaines que le CCNI doit étudier afin de prendre une décision sur le vaccin. Ces domaines, qui sont abordés par la suite, sont la capacité du vaccin à protéger la population contre les souches du méningocoque au Canada, l'innocuité du vaccin, l'utilité du vaccin, la durée de la protection, l'immunité collective, les populations ayant des besoins spéciaux et les besoins en matière de surveillance.

Protection contre les souches canadiennes du méningocoque

Les données relatives à l'immunogénicité utilisent l'activité bactéricide du sérum humain (ABSh), le corrélat accepté de la protection contre le méningocoque, mais, dans la plupart des cas, uniquement mesurée au moyen de quatre souches de *N. meningitidis* du sérotype B. Trois de ces souches expriment des quantités importantes de l'une des protéines exposées en surface incluses dans le vaccin, et la quatrième comporte l'OMV contenant de la porine A (PorA) de la souche responsable de l'éclosion de méningococcie

en Nouvelle-Zélande pendant les années 1990 et au début des années 2000. On en sait peu sur la capacité du vaccin 4CMenB à protéger contre les autres souches de méningocoque du séro groupe B et des autres sérogroupe.

Cinq essais ont fait état de l'immunogénicité du vaccin 4CMenB contre des souches de méningocoque du séro groupe B autres que les souches de référence, ainsi que contre des souches d'autres sérogroupe. Ces essais sont les suivants : l'essai de Findlow *et al.* (2010)⁽¹³⁾ comparant le vaccin 4CMenB au vaccin rMenB à 2, 4, 6 et 12 mois, ainsi que son essai de prolongation (dose de rappel à 40 mois), présentés par Saroey *et al.* (2012)⁽³⁰⁾ et Snape *et al.* (2012)⁽³⁶⁾; l'essai de Snape *et al.* (2010)⁽²⁵⁾ comparant le vaccin 4CMenB au vaccin rMenB à 6, 8 et 12 mois, ainsi que son essai de prolongation (dose de rappel à 40 mois), présentés par Philip *et al.* (2012)⁽³²⁾ et Snape *et al.* (2012)⁽³³⁾; et l'essai de Findlow *et al.* (2012)⁽³⁹⁾ sur le vaccin 4CMenB chez des employés de laboratoire. Des études pédiatriques ont évalué l'immunogénicité du vaccin sur quelques autres souches du séro groupe B et ont permis de constater que celle-ci était variable (données non extraites pour cet examen documentaire). Dans le cadre de l'étude sur des adultes, Findlow *et al.* (2012) ont examiné l'immunogénicité du vaccin 4CMenB, administré en même temps que le vaccin Menveo^{MD}, contre sept souches du séro groupe B ainsi que contre des souches du séro groupe A (souche F8238; P1.20;9; type de séquence [TS]-5; complexe clonal [CC]-5), du séro groupe C (souche C11; P1.7-1;1; TS-345; CC-non assigné), du séro groupe W135 (souche M01 240070; P1.18;3; TS-184; CC-22) et du séro groupe Y (souche M03 2411125; P1.5;2; TS-11; CC-11). Les 38 sujets présentaient au début de l'étude une séroprotection élevée contre les trois souches du séro groupe B qui n'étaient pas des souches de référence pour les protéines du vaccin (61 à 87 %), ainsi que contre les souches des sérogroupe A, C, W135 et Y (61 à 84 %). Un mois après l'administration de la troisième dose du vaccin 4CMenB, la séroprotection était de 90 à 100 % pour les souches du séro groupe B qui n'étaient pas des souches de référence, et de 93 à 100 % pour les souches des sérogroupe A, C, W135 et Y. La protection contre les souches des sérogroupe A, C, W135 et Y est attribuée au vaccin Menveo^{MD}, plutôt qu'au vaccin 4CMenB. Ces données limitées, provenant de deux études menées sur des nourrissons et des enfants et d'une étude sur des adultes, semblent indiquer que le

vaccin 4CMenB protège les personnes vaccinées contre certaines souches du sérotype B en plus de celles qui sont utilisées comme souches de référence pour la protéine du vaccin.

Outre l'évaluation directe de l'immunogénicité, l'essai biologique du système MATS peut être utilisé pour prévoir la réactivité croisée de la réponse immunologique à diverses souches de méningocoque. Les auteurs des documents relatifs au système MATS pensent que ce système permet d'obtenir une prévision prudente de la protection contre le méningocoque du sérotype B conférée par le vaccin 4CMenB. D'après l'essai biologique du système MATS effectué sur l'échantillon canadien, 49 % seulement (IC à 95 % : 29 %, 71 %) des isolats du méningocoque du sérotype B prélevés chez des nourrissons âgés de moins d'un an pourraient être protégés par le vaccin 4CMenB.⁽⁶⁰⁾ Même s'il s'agit d'une sous-estimation, cette proportion relativement faible de réponse estimée est une préoccupation, surtout compte tenu du fait que les nourrissons présentent le plus fort taux d'incidence de MI du sérotype B au Canada.

D'autres points sont à prendre en considération en ce qui concerne le système MATS. Le seuil bactéricide positif (puissance relative sur le système MATS de chaque composant du vaccin au-dessus de laquelle 80 % étaient « tués » par l'ABSh) pour l'antigène NHBA était une puissance relative de 29,4 %, tandis que les puissances relatives atteignant le seuil bactéricide positif pour les protéines fHbp et NadA étaient nettement inférieures (2,1 % et 0,9 %, respectivement).⁽¹⁹⁾ La puissance relative est essentiellement une indication du degré auquel la protéine donnée est exprimée (plus l'expression est forte, plus la puissance relative est élevée). Le fait que des puissances relatives faibles atteignent le seuil bactéricide positif implique que des organismes exprimant faiblement les protéines fHbp et NadA les exprimeront suffisamment pour que la réaction immunitaire, due à une immunisation précédente, élimine les organismes et empêche l'apparition de la maladie. Cependant, les puissances relatives très faibles pour ces deux protéines soulèvent également des préoccupations quant à la reproductibilité de l'essai biologique. Par conséquent, les résultats de l'essai du système MATS pourraient ne pas se traduire par une protection *in vivo* contre les méningocoques du sérotype B. La corrélation entre le système MATS et l'ABSh, qui est le point crucial de l'essai biologique du système MATS, se fondait sur très peu de points de données (à savoir, 5, 11 et 7 souches avaient été

sélectionnées pour les protéines fHbp, NHBA et NadA, respectivement), et l'article de Donnelly est le seul à évaluer la corrélation entre le système MATS et l'ABSh. Dans le cadre de l'utilisation d'un pool de sérum sanguin de sujets âgés de 13 mois auxquels le vaccin 4CMenB avait été administré selon un calendrier dit 3 + 1, 89 % des souches analysées qui se situaient au-dessus du seuil bactéricide positif pour l'un ou plusieurs des antigènes ont été « tuées » par l'ABSh. Par ailleurs, 77 % des souches analysées qui se trouvaient en dessous du seuil bactéricide positif n'ont pas été « tuées » par l'ABSh. Cela signifie que 11 % des résultats étaient faussement positifs dans le système MATS et que 23 % étaient faussement négatifs. La proportion de faux positifs et de faux négatifs doit être prise en considération lors de l'interprétation des données du système MATS.

Compte tenu du manque de compréhension sur la façon dont l'immunogénicité contre quatre souches de méningocoques spécifiques se traduira par une utilité ou par une efficacité par rapport aux souches de méningocoques en circulation, il est nécessaire de définir dans quelle mesure les différents essais (ABSh, MATS) sont corrélés avec la protection, à l'échelle individuelle (ABSh) et à une plus grande échelle, au niveau de la population. Une étude cas-témoins, qui compare les résultats des essais de l'ABSh contre des souches canadiennes spécifiques chez des personnes infectées et non infectées et qui examine l'état immunitaire, pourrait être très utile. D'autres études séro-épidémiologiques pourraient être également nécessaires.

Innocuité

Du point de vue de l'innocuité, le vaccin OMV NZ était sûr au moment de l'instauration d'un programme national en Nouvelle-Zélande, un petit pays (population de 4,4 millions d'habitants en 2012) géographiquement isolé qui a été touché par l'éclosion de méningococcie attribuable à un clone hypervirulent du séro groupe B. Pendant une période de deux ans, aucun risque accru de convulsions fébriles n'a été observé dans ce petit pays. Cependant, les taux de fièvre étaient très faibles dans les essais concernant le vaccin OMV NZ (10 à 20 %, voir l'[Annexe 2](#)). Compte tenu des taux très élevés de fièvre constatés dans les essais avec le vaccin 4CMenB, de la population canadienne beaucoup plus importante et de l'échéancier d'utilisation prévu plus long, il est possible qu'un lien entre le vaccin 4CMenB et la convulsion fébrile soit observé au Canada. Les données probantes de convulsion fébrile après la vaccination lorsque le vaccin RROV était utilisé dans l'ensemble

de la population des États-Unis, même si cela n'avait pas été observé dans des essais cliniques, indiquent la nécessité d'une surveillance accrue des effets indésirables à la suite d'une immunisation, conjointement avec les programmes de vaccination par le vaccin 4CMenB. Il est à noter que des convulsions fébriles observées chez des nourrissons de moins de six mois, ce qui ne correspond pas au groupe d'âge habituel en ce qui concerne les convulsions fébriles simples, devront faire l'objet d'une étroite surveillance étant donné que ces types de convulsions exigent une prise en charge à l'hôpital et des études plus approfondies.

Utilité

Il n'est pas inhabituel qu'il manque des données probantes concernant l'utilité et l'efficacité d'un vaccin avant l'approbation en vue de son utilisation contre une maladie infectieuse rare telle que la MI du sérotype B. Ce qui la distingue d'autres maladies rares évitables par la vaccination est l'expérience d'une seule composante du vaccin 4CMenB, la composante OMV du génotype P1.7-2,4. L'efficacité estimative de ce vaccin est d'environ 70 % dans le contexte d'un affaiblissement de l'éclosion. Cependant, on ignore la généralisabilité de l'efficacité de l'OMV NZ à une efficacité prévue du vaccin 4CMenB. Au Canada, il existe une variabilité géographique en ce qui concerne la proportion d'isolats de méningocoque du sérotype B qui expriment l'antigène PorA P1.4. Au Canada atlantique, notamment au Nouveau-Brunswick, des souches du méningocoque B de type P1.4 sont courantes (p. ex. 71,4 % [15/21] d'isolats du sérotype B au Nouveau-Brunswick contenaient le type P1.4, entre 2005 et 2010). En revanche, au Québec, seulement 1,8 % (6/334) d'isolats du sérotype B exprimaient l'antigène P1.4 entre 2003 et 2010 (Laboratoire national de microbiologie et Laboratoire de santé publique du Québec, données inédites) et en Ontario, pendant la période 2001-2010, 28 des 193 (14,5 %) isolats de méningocoques du sérotype B exprimaient l'antigène PorA P1.4 et deux isolats exprimaient des variantes de l'antigène P1.4.⁽⁶¹⁾ D'après les données du programme actuel national de surveillance accrue du méningocoque, entre 2005 et 2010, 9,6 % de tous les isolats du sérotype B exprimaient l'antigène P1.4 et 5,3 % de tous les isolats (de n'importe quel sérotype) exprimaient l'antigène P1.4 (Système national de surveillance améliorée des méningococcies invasives : Laboratoire national de microbiologie et Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada). Une surveillance encore accrue du méningocoque, associée à des efforts

concertés visant à obtenir un statut de vaccination détaillé parmi les cas et des renseignements microbiologiques, sera importante. Cela comprend la détermination du génotype de l'antigène PorA, du type de séquence, ainsi que de la présence des protéines exposées en surface comprises dans le vaccin 4CMenB. La surveillance après l'homologation sera importante pour évaluer de façon précise l'efficacité du vaccin, les souches mutantes susceptibles d'échapper à l'action du vaccin et l'innocuité.

Durée de la protection

Les études à ce jour n'ont mesuré que l'immunogénicité du vaccin 4CMenB 12 mois après l'achèvement du calendrier dit 3 + 1 concernant les nourrissons, six mois après l'administration de deux doses du vaccin chez les adolescents et un mois après l'administration de deux doses du vaccin chez les adultes. Il n'existe pas de données concernant les concentrations d'anticorps circulants en dehors de ces brèves périodes d'études. Par conséquent, on ignore la durée de protection du vaccin 4CMenB.

Immunité collective

Étant donné que le vaccin 4CMenB n'a pas encore été utilisé à l'échelle de la population, on ne sait pas s'il confèrera une immunité collective. Des études en cours, non incluses dans ce rapport sur l'examen documentaire, examinent l'effet du vaccin 4CMenB sur le portage nasopharyngien des méningocoques et cela pourrait faire la lumière sur son potentiel d'effets collectifs. D'autres vaccins qui éliminent le portage nasopharyngien, notamment le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe C, ont conféré une immunité collective. Par exemple, si l'on compare une année (de juillet 1998 à juin 1999) antérieure à l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe C au calendrier de vaccination systématique des enfants au Royaume-Uni à une année (de juillet 2001 à juin 2002) postérieure à la mise en place du programme, on observe une baisse de 35 % (IC à 95 % : 20 %, 49 %) de l'incidence de la MI du sérogroupe C chez les adultes de plus de 25 ans. Dans ce groupe inhabile à se faire vacciner, le taux de MI du sérogroupe C est passé de 0,53/100 000 à 0,34/100 000.⁽⁶²⁾ Il est possible qu'un phénomène d'immunité collective similaire soit observé avec le vaccin 4CMenB, mais il demeure inconnu.

Populations spéciales

Comme cela est indiqué dans la section traitant des contre-indications et des précautions ci-dessus, il n'existe pas d'études évaluant l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les femmes enceintes, les personnes atteintes d'une maladie chronique et celles présentant des antécédents de MI du séro groupe B. Les données concernant l'innocuité et l'immunogénicité dans des groupes à risque élevé, tels que ceux présentant un déficit en complément, ne sont pas non plus disponibles.

Besoins en matière de surveillance

Plusieurs recommandations concernant la recherche et la surveillance ont été abordées ci-dessus. Un système de surveillance robuste en ce qui concerne la MI du séro groupe B et la détermination des effets indésirables à la suite d'une immunisation est nécessaire pour évaluer les répercussions positives et négatives du vaccin 4CMenB. Les systèmes de surveillance qui existent à l'heure actuelle dans de nombreuses provinces canadiennes pourraient ne pas être appropriés.

V. RÉSUMÉ

Le présent document sert de rapport sur l'examen documentaire concernant l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin 4CMenB ainsi que l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin précurseur, l'OMV NZ. Il sert également de source d'information en ce qui concerne les facteurs techniques particuliers liés au vaccin 4CMenB et d'autres caractéristiques du vaccin. Veuillez consulter la [section III.2.10](#) pour obtenir un examen détaillé et une évaluation critique de la section relative à l'examen documentaire.

En résumé, le vaccin 4CMenB est un nouveau vaccin conçu pour cibler les protéines méningococciques exposées en surface (NHBA, NadA, fHbp et OMV préparées à partir de la souche NZ98/254). Il s'est avéré immunogène, bien que la durée de suivi des études à ce jour ait été courte et cela est important, car comme l'a décrit Harrison, il semble que des taux d'anticorps antiméningococciques circulants élevés soient requis pour prévenir l'apparition de maladies après une exposition.⁽⁶³⁾ En ce qui concerne l'innocuité, le taux de fièvre après l'immunisation est très élevé, bien qu'il diminue si des antipyrétiques ou le vaccin 4CMenB sont administrés lors d'une visite distincte des vaccins systématiques. Ces

deux stratégies potentielles visant à réduire la fièvre après l'immunisation ont des répercussions qui doivent être prises en considération. Bien que, si l'on se fonde sur une seule étude, les antipyrétiques simultanés ne semblent pas atténuer la réponse immunitaire au vaccin 4CMenB, il n'existe pas de données concernant l'innocuité de l'administration prophylactique systématique d'antipyrétiques au moment de l'immunisation pour tous les vaccinés. L'administration du vaccin 4CMenB à des occasions distinctes d'autres vaccinations chez les enfants incommoderait des familles, réduirait la faisabilité d'un programme de vaccination par le vaccin 4CMenB, augmenterait le coût de la fourniture de vaccins et entraînerait possiblement l'absence de certains vaccins.

Les effets indésirables à la suite d'une immunisation les plus graves prévus avec le vaccin 4CMenB sont la convulsion fébrile. Dans les essais, les convulsions fébriles étaient peu nombreuses, mais les échantillons sont de petite taille. Compte tenu des préoccupations récentes concernant le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) et des taux de convulsions fébriles lorsqu'il était utilisé à l'échelle de la population, il pourrait exister un risque réel de taux élevés inacceptables de convulsions fébriles avec le vaccin 4CMenB. Un autre effet indésirable grave potentiel, observé dans des essais, est l'arthrite juvénile. On ignore encore le risque réel de ces effets indésirables graves.

Le système MATS a été conçu pour prédire dans quelle mesure le vaccin 4CMenB protégera contre des souches de méningocoques en circulation. À ce jour, les données canadiennes prédisent que le vaccin 4CMenB protégera contre de 40 à 80 % des infections par le méningocoque du sérotype B, selon le groupe d'âge. Il est à noter qu'en Ontario, la plus grande province du Canada, le taux du sérotype B est le taux le plus élevé chez les nourrissons de moins d'un an, mais on prédit, d'après les résultats du système MATS, que seulement 40 % des souches touchant ce groupe d'âge seront couvertes par le vaccin 4CMenB.

Il convient de faire observer les lacunes en matière de données probantes dans la section IV. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB dans certains groupes d'âge et dans certaines populations (p. ex. celles dont le risque de MI due à un déficit en complément ou à une asplénie est accru).

Comme cela a été mentionné précédemment, la capacité « prévue » du vaccin 4CMenB à prévenir une MI au Canada demeure seulement une prévision par l'intermédiaire de l'essai biologique du système MATS. Ces lacunes en matière de données probantes sont des occasions d'effectuer une étude plus approfondie. Une surveillance accrue du méningocoque, une surveillance après l'homologation des effets indésirables à la suite d'une immunisation, en particulier les convulsions fébriles, et des projets de séro-surveillance (p. ex. comparaison de sérums de personnes atteintes d'une MI du séro groupe B et de personnes non touchées en ce qui a trait à la présence d'anticorps anti-fHbp, anti-NadA, anti-NHBA et anti-OMV) présenteraient tous un grand intérêt.

VI. CONCLUSIONS

Ce document traite de l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin 4CMenB ainsi que de l'innocuité, de l'immunogénicité et de l'efficacité du vaccin OMV NZ, étant donné que ce dernier se trouve dans le vaccin 4CMenB. Des préoccupations au sujet de la courte durée de suivi, des taux élevés de fièvre et de la petite taille des échantillons dans les essais cliniques de phases II et III ont été soulevées. Le présent document fournit également des renseignements techniques concernant la production particulière de ce vaccin et la prévision de couverture des diverses souches ainsi que des renseignements généraux sur le vaccin, tels que l'entreposage et le calendrier. Les lacunes en matière de données probantes et les recommandations du CCNI relatives à la recherche et à la surveillance ont également été présentées.

À l'heure actuelle, le vaccin 4CMenB est un vaccin immunogène, bien que la durée de protection ne soit pas connue, et les taux de fièvre associée au vaccin étaient élevés dans les essais, bien qu'il n'y ait pas eu de risque accru de convulsions fébriles chez les nourrissons vaccinés dans les essais. Si le vaccin 4CMenB est utilisé à l'échelle de la population, avec un dénominateur beaucoup plus important qu'un essai clinique, des occurrences élevées inacceptables de convulsion fébrile après l'immunisation pourraient être observées. De même, les nourrissons au Canada sont les sujets les plus vulnérables à la MI du séro groupe B, mais la protection prévue contre les souches qui infectent les nourrissons canadiens est faible.

D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer la durée de protection, l'utilité ou l'efficacité du vaccin 4CMenB et le risque de convulsion fébrile lié à son utilisation généralisée. De même, une surveillance accrue du méningocoque ainsi qu'une caractérisation détaillée en laboratoire des organismes et des études de cas sérologiques spéciales sont nécessaires. Compte tenu de toutes les incertitudes entourant le vaccin 4CMenB, il est recommandé de ne pas utiliser ce dernier sans avoir mis en œuvre un plan complet visant à évaluer ses effets par l'intermédiaire de la surveillance et de la recherche, comme condition préalable à la mise en œuvre.

Ce rapport sur la revue de la littérature a été utilisé pour servir de base à la déclaration du CCNI (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>) fondée sur des données probantes concernant le vaccin 4CMenB.

VII. LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Terme
4CMenB	Vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B
ABSh	Activité bactéricide du sérum humain
Agence	Agence de la santé publique du Canada
CNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CIMRI	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
CMG	Concentration moyenne géométrique
DCaT-HBV-VPI-Hib	Vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, antipoliomyélitique inactivé, anti- <i>Haemophilus influenzae</i> de type b et antihépatitique B
DCaTP-Hib	Vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, anti- <i>Haemophilus influenzae</i> de type b et antipoliomyélitique inactivé
ECR	Essai comparatif randomisé
EIG	Effet indésirable grave
ELISA	Essai immunoenzymatique
ET	Écart-type
EV	Efficacité du vaccin
fHbp	Protéine de liaison au facteur H
GNA	Antigène de <i>Neisseria</i> dérivé du génome
GTPPMB	Groupe de travail sur un projet pilote lié au vaccin contre le méningocoque de séro groupe B
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IM	Intramusculaire
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
LI	Limite inférieure
MATS	Meningococcal Antigen Typing System (système de typage antigénique des méningocoques)

MenACWY-CRM	Vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W-135 et Y
MGT	Moyenne géométrique des titres
MI	Méningococcie invasive
MK	Maladie de Kawasaki
MLST	Typage génomique multilocus
NadA	Adhésine A de <i>Neisseria</i>
N-CAM	Molécule d'adhérence cellulaire neuronale
NHBA	Antigène de liaison à l'héparine de <i>Neisseria</i>
<i>N. Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
NZ	Nouvelle-Zélande
OMP	Protéines de membrane externe des méningocoques
OMV	Vésicule de membrane externe
PFA	paralysie flasque aiguë
PorA	Porine A
rMenB	Vaccin recombinant contre le méningocoque B
ROR	Vaccin antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux
RORV	Vaccin antirougeoleux, antiourlien, antirubéoleux et antivaricelleux
TS	Type de séquence
VCMC-Hib	Vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C et l' <i>Haemophilus influenzae</i> de type b

VIII. REMERCIEMENTS

†**Membres du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) :** D^{re} B. Warshawsky (présidente), D^r I. Gemmill (vice-président), D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} C. Quach-Thanh, D^{re} M. Salvadori, D^r B. Seifert, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} N. Crowcroft, D^{re} S. McNeil

Agents de liaison : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^{re} S. Deeks (Association canadienne de santé publique), D^{re} A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation).

Anciens représentants de liaison : D^r A. Corriveau (Conseil des médecins-hygiénistes en chef), D^{re} H. Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office : D^r (LCol) P. Eagan (Groupe des Services de santé des Forces canadiennes, Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), D^{re} B. Raymond (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada/Comité canadien d'immunisation), D^{re} E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), M^{me} M. St-Laurent (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada).

Anciens représentants d'office : D^{re} M. Carew (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} C. Légaré (Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés, Santé Canada).

†**La présente déclaration a été rédigée par :** M^{me} L. Striffler, M^{me} V. Dang, D^{re} A. E. Wormsbecker, D^{re} B. Sander, D^{re} S. L. Deeks et D^{re} N. S. Crowcroft à Santé publique Ontario, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient aussi à remercier pour leur contribution : D^r O. Baclic, D^{re} S. Desai, D^{re} J. Laroche.

IX. RÉFÉRENCES

1. Dang V, Jamieson FB, Wilson S, Rawte P, Crowcroft NS, Johnson K *et al.* Epidemiology of serogroup B invasive meningococcal disease in Ontario, Canada, 2000 to 2010. *BMC Infect Dis.* 2012;12:202.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T et Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 3 mai 2001;344(18):1378-88.
3. Urwin R, Russell JE, Thompson EA, Holmes EC, Feavers IM et Maiden MC. Distribution of surface protein variants among hyperinvasive meningococci: Implications for vaccine design. *Infect Immun.* Oct. 2004;72(10):5955-62.
4. Tan LKK, Carlone GM et Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 22 avr. 2010;362(16):1511-20.
5. Bai X, Findlow J et Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther.* Juillet 2011;11(7):969-85.
6. Capecchi B, Adu-Bobie J, Di Marcello F, Ciocchi L, Massignani V, Taddei A *et al.* *Neisseria meningitidis* NadA is a new invasin which promotes bacterial adhesion to and penetration into human epithelial cells. *Mol Microbiol.* Févr. 2005;55(3):687-98.
7. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, Adu-Bobie J, Arico B, Capecchi B *et al.* NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med.* 3 juin 2002;195(11):1445-54.
8. Veggi D, Gentile MA, Cantini F, Lo Surdo P, Nardi-Dei V, Seib KL *et al.* The factor H binding protein of *Neisseria meningitidis* interacts with xenosiderophores in vitro. *Biochemistry.* 12 nov. 2012.
9. Schneider MC, Exley RM, Chan H, Feavers I, Kang YH, Sim RB *et al.* Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis*. *J Immunol.* 15 juin 2006;176(12):7566-75.
10. Brunelli B, Del Tordello E, Palumbo E, Biolchi A, Bambini S, Comanducci M *et al.* Influence of sequence variability on bactericidal activity sera induced by factor H binding protein variant 1.1. *Vaccine.* 29 janv. 2011;29(5):1072-81.
11. Serruto D, Spadafina T, Ciocchi L, Lewis LA, Ram S, Tontini M *et al.* *Neisseria meningitidis* GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 23 févr. 2010;107(8):3770-5.
12. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L *et al.* A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 18 juillet 2006;103(29):10834-9.

13. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holl A *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010 11;51(10):1127-37.
14. Goldschneider I, Gotschlich EC et Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med.* 1^{er} juin 1969;129(6):1307-26.
15. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson KB, Harakeh HS, Dykes JK *et al.* Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The multilaboratory study group. *Clin Diagn Lab Immunol.* Mars 1997;4(2):156-67.
16. Sadarangani M et Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* Févr. 2010;10(2):112-24.
17. Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine.* 24 juin 2009;27(Suppl 2):B117-25.
18. Su EL et Snape MD. A combination recombinant protein and outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines.* Mai 2011;10(5):575-88.
19. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C *et al.* Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 9 nov. 2010;107(45):19490-5.
20. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P, O'Hallahan J *et al.* Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 24 juin 2009;27(Suppl 2):B3-12.
21. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in chile: A phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 18 févr. 2012;379(9816):617-24.
22. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA.* 8 févr. 2012;307(6):573-82.
23. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 35 (DCC-1), p. 1-10, janvier 2009.

24. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM *et al.* Current methods of the US preventive services task force: A review of the process. *Am J Prev Med.* Avril 2001;20(3 Suppl):21-35.
25. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B *et al.* Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: A randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 11;29(11):e71-9.
26. Prymula R, Esposito S, Kittel C, Kohl I, Toneatto D et Dull P. *Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations.* 29th European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) meeting; La Haye, Pays-Bas; 7-11 juin 2011.
27. Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D *et al.* *Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age.* 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 11-16 sept. 2010; Banff, Alberta, Canada; 2010.
28. Vesikari T, Prymula R, Liese J, Kollaritsch H, Bona G, Kimura A *et al.* *Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, 6 months.* 29th European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) meeting; La Haye, Pays-Bas; 7-11 juin 2011.
29. Kimura A, Vesikari T, Prymula R, Liese J et Dull P. *Persistence of the immune response to an investigational multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine following priming in infants or toddlers.* 7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID); Melbourne, Australie; 16-19 nov. 2011.
30. Saroey P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N *et al.* *Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with serogroup b meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses.* 30th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); Thessaloniki, Grèce; 8-12 mai 2012.
31. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N *et al.* *Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose.* *CMAJ.* 15 oct. 2013;185(15):E715-24.
32. Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM *et al.* *Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal b vaccination at 6, 8 and 12 months in 40 month old children.* 30th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); Thessaloniki, Grèce; 8-12 mai 2012.
33. Snape M, Robinson H, Kelly S, John T, Gossger N, Kimura A *et al.* *Bactericidal antibody persistence two years following immunisation with investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and response to a booster dose in 40 month old children.* 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Wurzburg, Allemagne; 9-14 sept. 2012.

34. Prymula R, Vesikari T, Esposito S, Kohl I, Ypma E, Kleinschmidt A *et al.* *Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) –exploration of a two-dose schedule.* 29th European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) meeting; La Haye, Pays-Bas; 7-11 juin 2011.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: Results of two randomised trials. *Lancet*. 14 janv. 2013.
36. Snape M, John T, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H *et al.* *Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with investigational serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses.* 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Wurzburg, Allemagne; 9-14 sept. 2012.
37. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A *et al.* Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 28 juin 2013;9(11).
38. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H *et al.* Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. Mars 2011;18(3):483-6.
39. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E *et al.* *Safety and immunogenicity of a four component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine (menveo) in UK laboratory workers with potential occupational exposure to meningococci.* 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Wurzburg, Allemagne; 9-14 sept. 2012.
40. Esposito S, Vesikari T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D *et al.* *Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial.* 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Banff, Alberta, Canada; 11-16 sept. 2010.
41. Martin NG, Snape MD, Robinson H, John T, Kelly S, Toneatto D *et al.* *Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naive children.* 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Wurzburg, Allemagne; 9-14 sept. 2012.
42. McNicholas A, Galloway Y, Martin D, Sexton K *et al.* Surveillance of vaccine breakthrough cases following MenZB vaccination. *N Z Med J*. 18 avr. 2008;121(1272):38-46.
43. Kelly C, Arnold R, Galloway Y *et al.* A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol*. 1^{er} oct. 2007;166(7):817-23.

44. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A et O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 16 sept. 2011;29(40):7100-6.
45. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A et O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol*. Avr. 2009;38(2):413-8.
46. O'Hallahan J, McNicholas A, Galloway Y, O'Leary E et Roseveare C. Delivering a safe and effective strain-specific vaccine to control an epidemic of group B meningococcal disease. *N Z Med J*. 13 mars 2009;122(1291):48-59.
47. McNicholas A, Galloway Y, Stehr-Green P, Reid S, Radke S, Sexton K *et al*. Post-marketing safety monitoring of a new group B meningococcal vaccine in New Zealand, 2004-2006. *Hum vaccin*. Sept.-oct. 2007;3(5):196-204.
48. Stehr-Green P, Radke S, Kieft C, Galloway Y, McNicholas A et Reid S. The risk of simple febrile seizures after immunisation with a new group B meningococcal vaccine, New Zealand. *Vaccine*. 6 févr. 2008;26(6):739-42.
49. Stehr-Green P, Galloway Y, Kieft C et McNicholas A. The risk of bronchiolitis hospitalisation following administration of a group B meningococcal vaccine in New Zealand. *N Z Med J*. 2007;120(1263):U2746.
50. Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, Radke S, Kieft C, Stehr-Green P *et al*. Henoch-schonlein purpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child*. Mars 2009;94(3):224-6.
51. Wong SH, Lennon DR, Jackson CM, Stewart JM, Reid S, Ypma E *et al*. Immunogenicity and tolerability in infants of a New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 05;28(5):385-90.
52. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E et Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. *Vaccine*. 20 avr. 2007; 25(16):3075-9.
53. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 36 (DCC-9), p. 1-22, 2010.
54. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE et Seward JF. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 7 mai 2010;59(RR-3):1-12.
55. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF *et al*. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 23 juillet 2009;27(34):4656-61.

56. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P *et al.* Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. Juillet 2010;126(1):e1-8.
57. Chen RT, Clark TA et Halperin SA. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *Lancet*. 17 oct. 2009;374(9698):1305-6.
58. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J *et al.* Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: Two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 17 oct. 2009;374(9698):1339-50.
59. Snape MD, Medini D, Halperin SA, Detora L, Drori J et Moxon ER. The challenge of post-implementation surveillance for novel meningococcal vaccines. *Vaccine*. 30 avr. 2012;30 Suppl 2:B67-72.
60. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, Le Saux N, Vaudry W, Findlow J *et al.* Estimated coverage of canadian meningococcal B isolates by a meningococcal serogroup B vaccine. 5th Vaccine and ISV annual global congress; 2-4 oct. 2011; Seattle, WA; 2011.
61. Jamieson FD, Rawte P, Deeks S, Zhou J, Law D, Deng S *et al.* Genetic and antigenic characterization of invasive endemic serogroup B *Neisseria meningitidis* from Ontario, Canada, in 2001 to 2010. *J Med Microbiol*. 4 oct. 2012.
62. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB et Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ*. 15 févr. 2003;326(7385):365-6.
63. Harrison LH. Vaccine prevention of meningococcal disease: Making slow progress. *Clinical Infectious Diseases*. 1^{er} déc. 2006;43(11):1395-7.
64. Jackson C, Lennon DR, Sotutu VT, Yan J, Stewart JM, Reid S *et al.* Phase II meningococcal B vesicle vaccine trial in New Zealand infants. *Arch Dis Child*. 2009 10;94(10):745-51.
65. Jackson C, Lennon D, Wong S, Yan J, Stewart J, Reid S *et al.* Antibody persistence following MeNZB vaccination of adults and children and response to a fourth dose in toddlers. *Arch Dis Child*. Août 2011;96(8):744-51.
66. Hosking J, Rasanathan K, Mow FC, Jackson C, Martin D, O'Hallahan J *et al.* Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a P1.7b,4 strain-specific serogroup B meningococcal vaccine given to preteens. *Clinical and vaccine immunology*. CVI. 2007 11;14(11):1393-9.
67. Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, O'Hallahan J, Oster P, Stewart J *et al.* Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: Beginning of epidemic control. *Vaccine*. 2006 02;24(9):1395-400.

68. Wong S, Lennon D, Jackson C, Stewart J, Reid S, Crengle S *et al.* New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16-24 months. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 04;26(4):345-50.

X. ANNEXES

ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE POUR MEDLINE

Base de données : Ovid MEDLINE^{MD} In-Process & Other Non-Indexed Citations et Ovid
MEDLINE^{MD} <1946 à aujourd'hui> Recherches le 4 janvier 2012; stratégie de recherche :

-
- 1 Neisseria meningitidis/ ou neisseria meningitidis.mp. (8751)
 - 2 Neisseria meningitidis, séro groupe B/ (320)
 - 3 infection à méningocoque.mp. ou infections à méningocoque/ (5023)
 - 4 Méningite, Méningococcique/ (4177)
 - 5 méningococcie.mp. (2582)
 - 6 méningocoque du séro groupe B.mp. (59)
 - 7 (méningococc* adj séro groupe B).mp. (68)
 - 8 (méningococc* adj groupe B).mp. (159)
 - 9 ou/1-8 (13392)
 - 10 Vaccins/ ou Vaccination/ (57750)
 - 11 vaccin*.mp. (232394)
 - 12 Immunisation/ (40073)
 - 13 Antigènes, bactériens/ (36255)
 - 14 Protéines recombinantes/ ou protéine recombinante.mp. (176296)
 - 15 (protéine de liaison au facteur H ou adhésine A de Neisseria ou antigène de liaison à l'héparine de Neisseria).mp (86)
 - 16 (fHbp ou NadA ou NHBA).mp. (308)
 - 17 Protéines de membrane externe bactérienne/ ou protéine de membrane externe.mp. (18159)
 - 18 (vésicule de membrane externe ou OMV).mp. (391)
 - 19 (Porine A ou PorA).mp. (418)
 - 20 (MeNZB ou rMenB ou 4CMenB ou Bexsero).mp. (40)
 - 21 ou/10-20 (468123)
 - 22 Vaccins contre le méningocoque/ (1917)
 - 23 (util* ou efficac*).mp. (1294655)

- 24 État de portage/ ou immunité, collective/ ou (porteur ou portage ou immunité collective).mp.
(177994)
- 25 immunogénic*.mp. (35503)
- 26 réactogénic*.mp. (1578)
- 27 Anticorps, bactérien/ ou anticor*.mp. (878603)
- 28 Essai d'activité bactéricide sérique/ ou activité bactéricide du sang/ ou titrage des anticorps
sériques bactéricides/ (5433)
- 29 bactéricide.mp. (22447)
- 30 Techniques de typage bactérien/ (13263)
- 31 Essai immunoenzymatique/ ou (essai immunoenzymatique ou ELISA).mp. (168326)
- 32 (système de typage antigénique des méningocoques ou MATS).mp. (1528)
- 33 (indésirable ou secondaire ou tolérab* ou sûr* ou complication* ou fièvre* ou
convulsion*).mp. (1824669)
- 34 contre-indications.fs. (15293)
- 35 effets indésirables.fs. (1196807)
- 36 complications.fs. (1429418)
- 37 induit chimiquement.fs. (443512)
- 38 ou/23-37 (5598957)
- 39 ([9 et 21] ou 22) et 38 (3247)
- 40 limiter 39 à (english language et humans) (2239)
- 41 limiter 40 à yr="2005 -Current" (882)

ANNEXE 2 : IMMUNOGÉNÉICITÉ ET INNOCUITÉ DU VACCIN OMV NZ

X.1 IMMUNOGÉNÉICITÉ DU VACCIN OMV NZ

Nourrissons de 12 mois ou moins

L'immunogénéicité du vaccin OMV NZ avec ou sans vaccins systématiques a été évaluée chez des nourrissons en santé dans le cadre de deux essais cliniques de phase II^{(51),(64)} et dans une étude de persistance.⁽⁶⁵⁾ Les trois études ont toutes été effectuées à Auckland (Nouvelle-Zélande). Les calendriers de vaccination suivants ont été évalués : trois doses administrées à l'âge de six semaines, de trois mois et de cinq mois; quatre doses administrées à l'âge de six semaines, de trois mois, de cinq mois et de dix mois; trois doses administrées à six semaines d'intervalle.

Dans l'essai de Wong *et al.* (2009)⁽⁵¹⁾, sur 375 nourrissons en santé âgés de six à dix semaines, 250 ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir trois doses du vaccin OMV NZ administré avec des vaccins systématiques (Infanrix-IPV^{MC}, GlaxoSmithKline [à l'âge de six semaines, de trois mois, de cinq mois]; Comvax^{MC}, Merck [à l'âge de six semaines et de trois mois]; ou Hb-vax-II^{MC}, Merck) à l'âge de six semaines, de trois mois et de cinq mois. Une quatrième dose a également été administrée à l'âge de dix mois aux 60 premiers nourrissons qui ont été répartis de manière aléatoire. Chez les nourrissons ayant reçu trois doses du vaccin OMV NZ, 8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 5 %, 12 %) avaient des titres d'ABSh supérieurs ou égaux à 1:4 contre la souche NZ98/254 (B:15:P1.7;16) au départ. Après la troisième dose (151^e jour), 76 % (IC à 95 % : 70 %, 81 %) des nourrissons obtenaient ce titre. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh comparativement à la ligne de référence avant la vaccination, a été obtenue par 53 % (IC à 95 % : 46 %, 59 %) des nourrissons après la troisième dose. Les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps étaient de 9 (IC à 95 % : 7, 10) quatre semaines après la troisième dose.

Chez les nourrissons ayant reçu quatre doses du vaccin OMV NZ, 7 % (IC à 95 % : 2 %, 17 %) avaient des titres d'ABSh \geq 1:4 contre la souche NZ98/254, au départ. La proportion des nourrissons qui obtenaient ce titre était de 74 % (IC à 95 % : 61 %, 84 %), de 27 % (IC à 95 % : 17 %, 41 %) et de 82 % (IC à 95 % : 68 %, 91 %) après la troisième dose (151^e jour), avant la quatrième dose (256^e jour) et après la quatrième

dose (298^e jour), respectivement. La séroconversion était obtenue par 45 % (IC à 95 % : 33 %, 58 %), 14 % (IC à 95 % : 7 %, 26 %) et 69 % (IC à 95 % : 54 %, 80 %) des nourrissons après les mêmes périodes. Les TMG étaient de 8 (IC à 95 % : 5, 13) et de 22 (IC à 95 % : 12, 39), respectivement, après la troisième dose et de quatre à six semaines après la quatrième dose.

Dans un essai mené par Jackson *et al.* (2009)⁽⁶⁴⁾, 237 nourrissons en santé âgés de six à huit mois sur 296 ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir trois doses du vaccin OMV NZ administré à six semaines d'intervalle. Au départ, un nourrisson présentait des titres d'ABSh ≥ 4 contre la souche de référence NZ98/254 (B:4:P1.7b,4). Cependant, six semaines après la deuxième dose et de quatre à six semaines après la troisième dose, 86 % et 92 % des nourrissons obtenaient ce titre, respectivement. Les résultats ne variaient pas entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh par rapport au titre de départ avant la vaccination, a été obtenue par 68 % et 74 % des nourrissons, six semaines après la deuxième dose et de quatre à six semaines après la troisième dose, respectivement. Les résultats ne variaient pas entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole. Les TMG n'étaient pas très différents entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole. Les TMG étaient de 11 (IC à 95 % : 10, 13) six semaines après la deuxième dose et de 17 (IC à 95 % : 15, 20) de quatre à six semaines après la troisième dose dans l'analyse selon l'intention de traiter, par rapport à 11 (IC à 95 % : 9, 13) et à 16 (IC à 95 % : 14, 19) durant la même période, après la deuxième et la troisième dose, respectivement, en ce qui concerne l'analyse par protocole.

Dans une étude de persistance menée par Jackson *et al.* (2011)⁽⁶⁵⁾, dans le cadre d'une prolongation de l'essai effectué par Jackson *et al.* (2009)⁽⁶⁴⁾ présenté ci-dessus, les mêmes auteurs ont évalué l'immunogénicité du vaccin OMV NZ un mois et sept mois après la troisième dose dans un sous-groupe de nourrissons (N = 40; d'après Wong *et al.* [2009]⁽⁶¹⁾) qui avaient reçu auparavant trois doses du vaccin OMV NZ à six semaines d'intervalle. Dans cette étude, Jackson et ses collègues ont rapporté que 97,4 % (IC à 95 % : 85,4 %; 100 %) et 92,3 % (IC à 95 % : 78,8 %; 98 %) des nourrissons obtenaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ contre la souche NZ98/254 un mois après la troisième

dose, respectivement. Sept mois après la troisième dose, 27,5 % (IC à 95 % : 16,1 % ; 43 %) et 12,5 % (IC à 95 % : 5,1 % et 26,7 %) atteignaient le seuil d'anticorps, respectivement. Les TMG étaient de 27 (IC à 95 % : 19 ; 39) et de 2 (IC à 95 % : 2 ; 3) un mois et sept mois après la troisième dose, respectivement.

Enfants de 12 à 24 mois

L'immunogénicité du vaccin OMV NZ a été évaluée chez des enfants en bonne santé âgés de 12 à 24 mois dans le cadre d'un essai clinique de phase II⁽⁵¹⁾ et d'une étude sur la vaccination de rappel.⁽⁶⁵⁾ Les deux études ont été effectuées à Auckland (Nouvelle-Zélande). Les calendriers de vaccination suivants ont été évalués : trois doses à six semaines d'intervalle et une dose de rappel 17 ou 11 mois après la troisième dose.

Dans la petite étude de phase II, Wong *et al.* (2009)⁽⁵¹⁾ ont évalué l'immunogénicité du vaccin OMV NZ chez des enfants en bonne santé âgés de 16 à 24 mois. Au total, 265 sur 332 enfants de ce groupe d'âge ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir trois doses du vaccin OMV NZ administré à six semaines d'intervalle. Au départ, 2,2 % des enfants avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence NZ98/254 (B:4:P1.7b,4). De quatre à six semaines après la troisième dose, 92 % (IC à 95 % : 88 %, 95 %) ont obtenu ce titre. Dans l'analyse selon l'intention de traiter, la séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh par rapport au titre de départ avant la vaccination, a été obtenue par 62 % (IC à 95 % : 56 %, 67 %) et 75 % (IC à 95 % : 69 %, 80 %) des enfants, six semaines après la deuxième dose et de quatre à six semaines après la troisième dose, respectivement. Les résultats de la séroconversion n'étaient pas très différents dans l'analyse par protocole. Dans l'analyse selon l'intention de traiter, pendant les mêmes périodes, la séroconversion contre la souche parente H44/76 (B:15:P1.7;16) du vaccin norvégien a été obtenue par 4 % (IC à 95 % : 2 %, 8 %) et par 5 % (IC à 95 % : 3 %, 9 %), respectivement. Les résultats n'étaient pas très différents en ce qui concerne l'analyse par protocole. Dans l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole, les TMG étaient de 10 (IC à 95 % : 9, 11) et de 16 (IC à 95 % : 14, 18) six semaines après la deuxième dose et de quatre à six semaines après la troisième dose, respectivement.

Dans une étude sur la vaccination de rappel, dans le cadre d'une prolongation de l'essai effectué par Wong *et al.* (2009)⁽⁵¹⁾, Jackson *et al.* (2011)⁽⁶⁵⁾ ont évalué l'immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin OMV NZ administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois ayant reçu auparavant trois doses du vaccin OMV NZ à six semaines d'intervalle. La dose de rappel a été administrée 17 mois après la troisième dose chez des enfants qui répondaient à la définition préétablie de séroconversion après le premier essai (répondants) et a été administrée 11 mois après la troisième dose chez des enfants qui ne répondaient pas à cette définition (non-répondants). Parmi les répondants, 100 % (IC à 95 % : 90,4 %; 100 %) avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ contre la souche de référence NZ98/254 un mois après la troisième dose. Cependant, 20 % (IC à 95 % : 10,8 %; 34,1 %) et 6,7 % (IC à 95 % : 1,7 %; 18,7 %) des enfants ont obtenu des titres $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ onze mois après la troisième dose, respectivement, par rapport à 34,1 % (IC à 95 % : 21,6 %; 49,5 %) et à 17,1 % (IC à 95 % : 8,3 %; 31,7 %) des enfants qui présentaient ces titres avant la dose de rappel (17 mois après la troisième dose), respectivement. Un mois après l'administration de la dose de rappel, 100 % (IC à 95 % : 89,8 %; 100 %) des enfants avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$. Les TMG étaient de 24 (IC à 95 % : 19, 30), de 2 (IC à 95 % : 1, 2), de 3 (IC à 95 % : 2, 4) et de 259 (IC à 95 % : 184, 363), 1 mois, 11 et 17 mois après la troisième dose et 1 mois après l'administration de la dose de rappel, respectivement.

Parmi les non-répondants, 63,3 % (IC à 95 % : 45,4 %; 78,1 %) avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ un mois après la troisième dose et 3,3 % (IC à 95 % : 0 %; 18,4 %) obtenaient ce titre avant la dose de rappel (onze mois après la troisième dose). Aucun non-répondant n'a obtenu des titres $\geq 1:8$ à ces points temporels. Un mois après l'administration de la dose de rappel, 100 % (IC à 95 % : 86,2 %; 100 %) des enfants obtenaient des titres $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$. Les TMG étaient de 4 (IC à 95 % : 3; 5), de 1 (IC à 95 % : 1; 1) et de 69 (IC à 95 % : 46; 106), un mois et onze mois après la troisième dose et un mois après la dose de rappel, respectivement.

Enfants de 2 à 17 ans

Il n'existe pas d'étude évaluant l'immunogénicité du vaccin OMV NZ chez les enfants âgés de 2 à 7 ans ou de 13 à 17 ans.

Dans un essai clinique de phase II⁽⁶⁶⁾ et dans une étude de persistance⁽⁶⁵⁾ menée à Auckland (Nouvelle-Zélande), a été évaluée l'immunogénicité du vaccin OMV NZ et du vaccin OMV développé par le Norwegian Institute of Public Health (OMV NZ du NIPH) administrés à six semaines d'intervalle chez des enfants d'âge scolaire en bonne santé âgés de 8 à 12 ans.

Dans l'essai mené par Hosking *et al.* (2007)⁽⁶⁶⁾, un total de 313 enfants de ce groupe d'âge ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 4:1 afin de recevoir trois doses du vaccin OMV NZ produit par Chiron Vaccines (désormais Novartis) (n = 250) ou par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH) (n = 63) à six semaines d'intervalle. Au départ, 11 % (IC à 95 % : 7 %, 15 %) des enfants dans les deux groupes avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche NZ98/254 (B:4:P1.7b,4). Cette proportion ne variait pas entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole. Dans l'analyse selon l'intention de traiter, 95 % (IC à 95 % : 91 %, 97 %) et 89 % (IC à 95 % : 78 %, 95 %) des enfants obtenaient ce titre de quatre à six semaines après la troisième dose du vaccin OMV NZ et du vaccin OMV NZ du NIPH, respectivement. Les résultats n'étaient pas très différents dans l'analyse par protocole. La séroconversion, définie comme une augmentation d'un facteur de 4 ou plus du titre d'ABSh par rapport au titre de départ avant la vaccination, a été obtenue par 73 % (IC à 95 % : 67 %, 78 %) et 71 % (IC à 95 % : 58 %, 81 %) des enfants, six semaines après la deuxième dose du vaccin OMV NZ et du vaccin OMV NZ du NIPH, respectivement. Quatre semaines après la troisième dose du vaccin OMV NZ et du vaccin OMV NZ du NIPH, la proportion des enfants ayant obtenu une séroconversion était légèrement supérieure, bien que non significative, à 79 % (IC à 95 % : 73 %, 84 %) et à 79 % (IC à 95 % : 62 %, 85 %), respectivement. Les résultats après les deuxième et troisième doses de l'un ou l'autre des vaccins ne variaient pas entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole. Les TMG six semaines après la deuxième dose et quatre semaines après la troisième dose étaient de 20 (IC à 95 % : 16, 24) et de 25 (IC à 95 % : 20, 30) en ce qui concerne le vaccin OMV NZ, et de 20 (IC à 95 % : 13, 30) et de 26 (IC à 95 % : 17, 39) pour le vaccin OMV NZ du NIPH, respectivement. Les résultats n'étaient pas très différents entre l'analyse selon l'intention de traiter et celle par protocole.

Dans une étude de persistance, dans le cadre d'une prolongation de l'essai effectué par Hosking *et al.* (2007), Jackson *et al.* (2011)⁽⁶⁵⁾ ont évalué l'immunogénicité du vaccin OMV NZ un et quatre mois après la troisième dose dans un sous-groupe de nourrissons (N = 91) qui avaient auparavant reçu trois doses du vaccin OMV NZ à six semaines d'intervalle. Dans cette étude, 85,6 % (IC à 95 % : 76,6 %; 91,4 %) et 74,4 % (IC à 95 % : 64,5 %; 82,3 %) des nourrissons obtenaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ contre la souche NZ98/254 un mois après la troisième dose, respectivement. Quatre mois après la troisième dose, 44,4 % (IC à 95 % : 34,6 %; 54,7 %) et 26,7 % (IC à 95 % : 18,6 %; 36,7 %) des enfants atteignaient les seuils d'anticorps, respectivement. Les TMG étaient de 18 (IC à 95 % : 13, 25) et de 4 (IC à 95 % : 3, 6) un mois et quatre mois après la troisième dose, respectivement.

Adultes de 18 à 50 ans

Jackson *et al.* (2011)⁽⁶⁵⁾ ont évalué la persistance de la réponse immunitaire au vaccin OMV NZ 1, 10, 16 et 22 mois après la troisième dose dans une petite cohorte d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 50 ans qui avaient auparavant reçu trois doses du vaccin OMV NZ qui contenait soit 25 µg (N = 20), soit 50 µg (N = 18) de l'antigène d'OMV à six semaines d'intervalle, dans le cadre d'un essai clinique de phase I ou II effectué par Thornton *et al.* (2006)⁽⁶⁷⁾ à Auckland (Nouvelle-Zélande). Parmi les adultes ayant reçu trois doses de 25 µg du vaccin OMV NZ, 95 % (IC à 95 % : 74,3 %; 100 %) et 80 % (IC à 95 % : 57,7 %; 92,3 %) des adultes avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ un mois après la troisième dose, respectivement. Par ailleurs, 10, 16 et 22 mois après la troisième dose, 50 % (IC à 95 % : 30 %, 70 %), 61,1 % (IC à 95 % : 38,5 %; 79,6 %) et 61,1 % (IC à 95 % : 38,5 %; 79,6 %) avaient des titres $\geq 1:4$; et 40 % (IC à 95 % : 21,9 %; 61,4 %), 44,4 % (IC à 95 % : 24,6 %; 66,3 %) et 38,9 % (IC à 95 % : 20,4 %; 61,5 %) obtenaient des titres $\geq 1:8$, respectivement. Les TMG étaient de 27 (IC à 95 % : 14, 52), de 5 (IC à 95 % : 3, 11), de 8 (IC à 95 % : 3, 17) et de 7 (IC à 95 % : 3, 15) 1, 10, 16 et 22 mois après la troisième dose, respectivement.

Parmi les adultes ayant reçu trois doses de 50 µg du vaccin OMV NZ, 94,1 % (IC à 95 % : 70,7 %; 100 %) des adultes avaient des titres d'ABSh $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$ un mois après la troisième dose. Par ailleurs, 10, 16 et 22 mois après la troisième dose, 64,7 % (IC à 95 % : 41,1 %; 82,7 %), 73,3 % (IC à 95 % : 47,5 %; 89,3 %) et 66,7 % (IC à

95 % : 41,5 %; 84,8 %) obtenaient des titres $\geq 1:4$ et 47,1 % (IC à 95 % : 26,3 %; 69 %), 60 % (IC à 95 % : 35,7 %; 80,1 %) et 53,3 % (IC à 95 % : 30,2 %; 75,1 %) avaient des titres $\geq 1:8$, respectivement. Les TMG étaient de 25 (IC à 95 % : 15; 43), de 6 (IC à 95 % : 3; 11), de 10 (IC à 95 % : 4; 23) et de 9 (IC à 95 % : 4; 19) 1, 10, 16 et 22 mois après la troisième dose, respectivement.

Adultes de plus de 50 ans

Il n'existe aucune étude évaluant l'immunogénicité du vaccin OMV NZ chez les adultes de plus de 50 ans.

X.2 INNOCUITÉ DU VACCIN OMV NZ

Les résultats tirés de quatre essais de phase II et de phase III portant sur l'innocuité du vaccin OMV NZ chez les nourrissons et les enfants sont présentés ci-dessous.

Nourrissons de 12 mois et moins

Wong *et al.* (2009)⁽⁵¹⁾ ont comparé la réactogénicité et la tolérabilité du vaccin OMV NZ chez les nourrissons ayant reçu trois doses du vaccin OMV NZ administré en même temps que des vaccins systématiques (Infanrix-IPV^{MC}, GlaxoSmithKline [à l'âge de 6 semaines, de 3 mois, de 5 mois]; Comvax^{MC}, Merck [à l'âge de 6 semaines et de 3 mois]; ou Hb-vax-II^{MC}, Merck [à l'âge de 5 mois]) à l'âge de six semaines, de trois mois et de cinq mois, avec des vaccins systématiques administrés seuls (Infanrix^{MC}, GlaxoSmithKline [à l'âge de 6 semaines, de 3 mois, de 5 mois]; IPOL^{MC}, CSL/Aventis [à l'âge de 6 semaines, de 3 mois, de 5 mois]; Comvax^{MC} [à l'âge de 6 semaines, de 3 mois]; Hb-vax-II^{MC} [à l'âge de 5 mois]) [groupe témoin]. Après chaque dose, les taux de réactions locales au site d'injection du vaccin OMV NZ étaient similaires à ceux observés aux sites d'injection de chaque vaccin systématique. La réaction locale la plus courante était la sensibilité et elle était plus fréquente aux sites d'injection du vaccin OMV NZ et du vaccin Infanrix^{MC}. En outre, elle était plus souvent observée chez des nourrissons qui avaient reçu le vaccin OMV NZ en même temps qu'un vaccin systématique ($p < 0,0001$). Au site d'injection du vaccin OMV NZ, la sensibilité était généralement décrite comme mineure et elle survenait souvent dans les six heures suivant chaque dose. Des réactions générales survenaient plus souvent dans le cas du

vaccin OMV NZ dans un groupe recevant des vaccins systématiques que dans le groupe témoin ($p \leq 0,05$ pour chaque réaction), à l'exception de vomissements ($p = 0,36$) et de l'apparition d'une éruption cutanée ($p = 0,78$). La réaction générale la plus courante était l'irritabilité qui survenait chez 95 % (IC à 95 % : 92 %, 97 %) et 89 % (IC à 95 % : 82 %, 93 %) des nourrissons après au moins une dose du vaccin OMV NZ administré en même temps que les vaccins systématiques et les vaccins systématiques administrés seuls, respectivement. Les taux de fièvre avec des températures supérieures ou égales à 38 °C étaient significativement plus élevés chez les nourrissons ayant reçu le vaccin OMV NZ en même temps que les vaccins systématiques par comparaison aux cas dans lesquels les vaccins systématiques avaient été administrés seuls, les probabilités étant de 44 % (IC à 95 % : 38 %, 50 %) par rapport à 10 % (IC à 95 % : 6 %, 17 %), respectivement. Dans les deux groupes, une fièvre avec une température ≥ 39 °C était rare. L'utilisation d'analgésiques était significativement plus élevée chez les nourrissons ayant reçu le vaccin OMV NZ en même temps qu'un vaccin systématique, la probabilité étant de 86 % (IC à 95 % : 81 %, 90 %) par rapport à 67 % (IC à 95 % : 59 %, 75 %) chez les nourrissons ayant reçu les vaccins systématiques seuls.

Wong *et al.* (2009) ont aussi évalué la réactogénicité et la tolérabilité du vaccin OMV NZ dans un sous-groupe de nourrissons ayant reçu une quatrième dose ($N = 60$). Une proportion significativement plus élevée de nourrissons présentait un érythème et une induration au site d'injection après la quatrième dose par rapport aux doses précédentes. Les taux d'œdème et de sensibilité étaient semblables à toutes les doses. Les réactions générales après la quatrième dose étaient comparables à celles observées après l'administration des doses précédentes, à l'exception de l'irritabilité qui était significativement plus faible après la quatrième dose. La proportion de nourrissons ayant de la fièvre (≥ 38 °C et ≥ 39 °C) ou celle liée à l'utilisation d'analgésiques étaient comparables à toutes les quatre doses.

Durant l'étude, Wong *et al.* (2009) ont signalé 20 hospitalisations au total. Les raisons d'hospitalisation les plus courantes étaient une maladie respiratoire ou une opération chirurgicale non urgente. Parmi les 14 admissions aiguës, 12 étaient attribuables au vaccin OMV NZ dans un groupe recevant des vaccins systématiques et comprenaient

la bronchiolite ($n = 5$), la pneumonie ($n = 2$), le croup ($n = 1$), l'apnée obstructive ($n = 1$), l'eczéma infecté ($n = 1$) et l'infection urinaire ($n = 1$). Les deux autres admissions aiguës provenaient du groupe témoin et comprenaient la bronchiolite ($n = 1$) et le retard staturo-pondéral ($n = 1$). Toutes les hospitalisations étaient considérées comme n'étant pas attribuables au vaccin OMV NZ et aux vaccins systématiques. Ces admissions non urgentes survenaient chez 4,8 % et 1,6 % des nourrissons du groupe recevant le vaccin OMV NZ avec les vaccins systématiques et du groupe témoin, respectivement ($p = 0,12$).

Jackson *et al.* (2009)⁽⁶⁴⁾ ont comparé la réactogénicité et la tolérabilité de trois doses du vaccin OMV NZ avec le vaccin Menjugate^{MD} (Novartis) (*groupe témoin*), administrés chez des nourrissons à six semaines d'intervalle. Les nourrissons étaient âgés de six à huit mois, et l'administration en concomitance avec d'autres vaccins n'est pas relevée dans les méthodes. Le vaccin OMV NZ était associé à une proportion plus importante de réactions locales au site d'injection (érythème, induration, œdème et sensibilité) après la vaccination que le vaccin Menjugate^{MD} ($p < 0,001$ pour chaque réaction locale), de 61 à 66 % et de 37 à 39 % des nourrissons ayant subi au moins une réaction locale après chaque dose du vaccin OMV NZ et du vaccin Menjugate^{MD}, respectivement. Les réactions locales décrites les plus fréquentes après la vaccination étaient l'induration et la sensibilité qui survenaient chez de 41 à 49 % et chez de 35 à 40 % des nourrissons, respectivement, dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ, comparativement aux taux de 15 à 19 % et de 17 à 24 %, respectivement, dans le groupe témoin. La sensibilité grave, définie comme une douleur lors du mouvement d'un membre, touchait 3 ou 4 % des nourrissons après chaque dose du vaccin OMV NZ. Des réactions générales survenaient chez de 64 à 72 % des nourrissons qui avaient reçu le vaccin OMV NZ, tandis qu'elles étaient observées chez de 41 à 58 % des nourrissons auxquels le vaccin Menjugate^{MD} avait été administré. L'irritabilité ($p = 0,008$), l'utilisation d'analgésiques ($p = 0,01$) et la somnolence ($p = 0,02$) étaient plus fréquentes chez les nourrissons qui recevaient le vaccin OMV NZ et survenaient chez de 46 à 52 %, de 43 à 50 % et de 11 à 27 % des nourrissons du groupe ayant reçu le vaccin OMV NZ comparativement aux taux de 24 à 42 %, de 29 à 36 % et de 8 à 12 % observés dans le groupe témoin, respectivement. Les taux de fièvre (définie comme une température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) étaient de 35/235 (15 %) après la première dose, de 39/233 (17 %) après la deuxième

dose et de 33/232 (14 %) après la troisième dose du vaccin OMV NZ, comparativement à 8/59 (14 %) après les première et troisième doses et à 5/59 (8 %) après la deuxième dose du vaccin Menjugate^{MD}. De plus, l'utilisation d'analgésiques était significativement plus fréquente après l'administration du vaccin OMV NZ (de 43 à 50 % avec le vaccin OMV NZ, contre de 29 à 36 % avec le vaccin Menjugate^{MD}; $p = 0,01$). Deux cas de convulsion fébrile sont survenus après la deuxième dose du vaccin OMV NZ. Cependant, ces deux cas étaient considérés comme étant liés à une maladie concurrente.

Enfants de 12 à 24 mois

Wong *et al.* (2007)⁽⁶⁸⁾ ont comparé la réactogénicité et la tolérabilité de trois doses du vaccin OMV NZ avec le vaccin OMV parent norvégien (OMV NW) [B:15:P1.7,16; H44/76] (*groupe témoin*) administré à des enfants en santé âgés de 16 à 24 mois à six semaines d'intervalle. Les taux de réaction locale au site d'injection étaient comparables dans les deux groupes à toutes les doses, à l'exception de l'induration grave, dont la proportion était significativement plus élevée dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ ($p = 0,006$). La sensibilité a été la réaction locale la plus courante dans les deux groupes, signalée chez de 73 à 76 % des enfants du groupe recevant le vaccin OMV NZ et chez de 64 à 74 % des enfants du groupe recevant le vaccin OMV NW; l'intensité de la sensibilité provoquée par le vaccin OMV NZ a augmenté à chaque dose successive ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée sur le plan des réactions systémiques entre les deux groupes à toutes les doses. L'irritabilité a été la réaction systémique la plus courante, signalée chez de 38 à 44 % des enfants du groupe recevant le vaccin OMV NZ et chez de 31 à 50 % des enfants du groupe recevant le vaccin OMV NW. La proportion des cas de somnolence ($p = 0,01$) et d'éruptions cutanées ($p = 0,02$) dans les deux groupes a diminué à chaque dose successive. Une fièvre, avec une température axillaire de $\geq 38^\circ\text{C}$, a été observée chez de 9 à 11 % et de 3 à 11 % des enfants du groupe ayant reçu le vaccin OMV NZ et le vaccin OMV NW, respectivement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant au recours à des analgésiques. Dans cette étude, aucun effet indésirable grave associé au vaccin n'a été signalé.

Jackson *et al.* (2011)⁽⁶⁵⁾ ont comparé la réactogénicité et la tolérabilité d'une dose de rappel du vaccin OMV NZ administré à des enfants de l'étude de Wong *et al.* (2007)⁽⁶⁸⁾ qui répondaient à la définition préétablie de séroconversion (répondants) avec des non-répondants ayant reçu trois doses du vaccin OMV NZ. Les taux de réactions locales et systémiques après la dose de rappel dans les deux groupes étaient comparables à ceux observés antérieurement pour les trois doses. La réaction locale la plus courante après l'administration de la dose de rappel a été la sensibilité, signalée chez 91 % des répondants et 83 % des non-répondants, respectivement. La réaction systémique la plus courante après l'administration de la dose de rappel a été l'irritabilité, signalée chez 36 % des répondants et 43 % des non-répondants, respectivement. La proportion de cas de fièvre avec une température axillaire de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été plus élevée chez les non-répondants, soit 17 % par rapport à 7 % dans le groupe des répondants. Aucun effet indésirable grave associé au vaccin n'est survenu après l'administration de la dose de rappel.

Enfants de 2 à 17 ans

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude évaluant la réactogénicité et la tolérabilité du vaccin OMV NZ chez les enfants âgés de 2 à 7 ans ou de 13 à 17 ans.

Hosking *et al.* (2007)⁽⁶⁶⁾ ont comparé la réactogénicité et la tolérabilité de trois doses du vaccin OMV NZ produit par Chiron Vaccines (CV, maintenant Novartis) avec le vaccin OMV NZ produit par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH), administré à des enfants de 8 à 12 ans à six semaines d'intervalle. Les taux de réactions locales ont été comparables dans les deux groupes. La réaction locale la plus courante a été la douleur, signalée chez 98 % et 95 % des enfants après au moins une dose des vaccins OMV NZ et NIPH-OMV NZ, respectivement. La douleur aiguë, définie comme une douleur empêchant d'effectuer les activités quotidiennes normales, a été signalée chez de 7 à 12 % des enfants dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ après chaque dose. Les taux de réactions systémiques après au moins une dose du vaccin OMV NZ et du vaccin NIPH-OMV NZ ont été de 71 % et 64 %, respectivement. Les réactions systémiques les plus courantes après au moins une dose ont été les céphalées et les malaises, signalés chez 55 % et 39 % des enfants dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ, et chez 44 % et 42 % des enfants dans le groupe recevant le vaccin NIPH-

OMV NZ, respectivement. Une fièvre avec une température de $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ a été signalée chez 11 % des enfants qui ont reçu au moins une dose du vaccin OMV NZ, par rapport à 7 % des enfants ayant reçu le vaccin NIPH-OMV NZ. Comparativement au taux d'absentéisme scolaire dans la population générale (7,2 % en 2002), les probabilités d'absentéisme scolaire en raison de la vaccination étaient plus élevées tant dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ (16 %) que dans celui recevant le vaccin NIPH-OMV NZ (22 %). Au total, cinq cas d'effets indésirables graves sont survenus au cours de l'étude, mais aucun n'a été considéré comme lié au vaccin OMV NZ. Au cours de l'étude, huit enfants ont été retirés prématurément de l'étude (cinq dans le groupe recevant le vaccin OMV NZ et trois dans le groupe recevant le vaccin NIPH-OMV NZ). Les raisons les plus courantes expliquant le retrait de l'étude ont été la douleur et l'aversion pour les phlébotomies.

Adultes de 18 ans et plus

Aucune étude de phase II ou III évaluant la réactogénicité et la tolérabilité du vaccin OMV NZ n'a été menée chez des adultes.

Tableau 4. Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Findlow J., Borrow R., Snape MD., Dawson T., Holl A. <i>et al.</i> Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. <i>Clinical infectious diseases</i> : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010 11;51(10): 1127-1137.	4CMenB 0,5 ml Intramusculaire (IM), cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DPTPHib (Pediace ^{MD} , Sanofi Pasteur) à l'âge de 2, 3 et 4 mois, vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevna ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) à l'âge de 2, 4 et 13 mois, vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C (Menjugate ^{MD} , Novartis) à l'âge de 3 et 5 mois, vaccin conjugué MenC-Hib (Menitorix ^{MD} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois, et vaccin	Phase II ECR (essai comparatif randomisé) Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique R.-U. NCT00381615 <u>Principal critère d'évaluation</u> : Séroprotection, séroconversion et TMG contre la souche de référence un mois après la troisième dose. <u>Critère d'évaluation secondaire</u> : Séroprotection, séroconversion et TMG contre la souche de référence un mois	N = 147 participants; n = 46 ont reçu le vaccin 4CMenB selon le calendrier de vaccination des nourrissons Nourrissons en santé âgés de 2 mois Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 46 nourrissons, âge moyen de 61,0 jours, 54 % de sexe masculin)	Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième, troisième et quatrième doses : <u>H44/76</u> : Dose 2 : 95 % (IC à 95 % : 82 %, 99 %) Dose 3 : 87 % (IC à 95 % : 73 %, 96 %) Dose 4 : 100 % (IC à 95 % : 88 %, 100 %) <u>N5/99</u> : Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 89 %, 100 %) Dose 3 : 95 % (IC à 95 % : 82 %, 99 %) Dose 4 : 96 % (IC à 95 % : 81 %, 100 %) <u>NZ98/254</u> : Dose 2 : 74 % (IC à 95 % : 57 %, 87 %) Dose 3 : 85 % (IC à 95 % : 70 %, 94 %) Dose 4 : 93 % (IC à 95 % : 77 %, 99 %) Séroconversion (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant une hausse de 4 fois les titres d'ABSh contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième, troisième et quatrième doses, par rapport au début de l'étude : <u>H44/76</u> : Dose 2 : 86 % (IC à 95 % : 71 %, 95 %) Dose 3 : 85 % (IC à 95 % : 69 %, 94 %) Dose 4 : 97 % (IC à 95 % : 83 %, 100 %) <u>N5/99</u> : Dose 2 : 94 % (IC à 95 % : 80 %, 99 %) Dose 3 : 92 % (IC à 95 % : 78 %, 98 %)	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
	ROR (Priorix ^{MC} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 13 mois.	après les deuxième et quatrième doses.		<p>Dose 4 : 97 % (IC à 95 % : 83 %, 100 %)</p> <p><u>NZ98/254</u> :</p> <p>Dose 2 : 55 % (IC à 95 % : 38 %, 71 %)</p> <p>Dose 3 : 78 % (IC à 95 % : 62 %, 89 %)</p> <p>Dose 4 : 84 % (IC à 95 % : 66 %, 95 %)</p> <p>TMG d'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième, troisième et quatrième doses :</p> <p><u>H44/76</u> :</p> <p>Dose 2 : 28,0 (IC à 95 % : 19,0; 40,0)</p> <p>Dose 3 : 30,0 (IC à 95 % : 19,0; 46,0)</p> <p>Dose 4 : 106,0 (IC à 95 % : 71,0; 159,0)</p> <p><u>H5/99</u> :</p> <p>Dose 2 : 104,0 (IC à 95 % : 64,0; 169,0)</p> <p>Dose 3 : 126,0 (IC à 95 % : 77,0; 205,0)</p> <p>Dose 4 : 629,0 (IC à 95 % : 324,0; 1 219,0)</p> <p><u>NZ98/254</u> :</p> <p>Dose 2 : 6,6 (IC à 95 % : 4,8; 9,0)</p> <p>Dose 3 : 19,0 (IC à 95 % : 11,0; 33,0)</p> <p>Dose 4 : 29,0 (IC à 95 % : 15,0; 56,0)</p>	
Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B <i>et al.</i> Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p> <p>Autres vaccins pour nourrissons : VCMC-Hib (Menitorix^{MD}, GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois administré dans la</p>	<p>Phase II ECR Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre</p> <p>R.-U.</p> <p>NCT00433914</p>	<p>N = 60 participants; n = 30 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Nourrissons en santé âgés de 6 à 8 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB administré entre 6 et 8 mois, 60 jours</p>	<p>Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième et troisième doses :</p> <p><u>H44/76</u> :</p> <p>Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 85 %, 100 %)</p> <p>Dose 3 : 100 % (IC à 95 % : 86 %, 100 %)</p> <p><u>N5/99</u> :</p> <p>Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 85 %, 100 %)</p> <p>Dose 3 : 100 % (IC à 95 % : 86 %, 100 %)</p>	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
comparative trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010 11;29(11):e71- e79.	cuisse opposée au vaccin à l'étude.	<u>Critères d'évaluation</u> : Séroprotection et TMG contre la souche de référence et concentrations moyennes géométriques (CMG) d'IgG propres à NHBA- GNA1030 un mois après les deuxième et troisième doses.	plus tard, et à 12 mois avec le VCMC-Hib (n = 30, âge moyen de 7,1 mois, 40,0 % de sexe masculin)	<u>NZ98/254</u> : Dose 2 : 95 % (IC à 95 % : 77 %, 100 %) Dose 3 : 96 % (IC à 95 % : 79 %, 100 %) TMG d'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième et troisième doses : <u>H44/76</u> : Dose 2 : 250 (IC à 95 % : 173, 361) Dose 3 : 189 (IC à 95 % : 136, 263) <u>N5/99</u> : Dose 2 : 534 (IC à 95 % : 395, 721) Dose 3 : 906 (IC à 95 % : 700, 1 172) <u>NZ98/254</u> : Dose 2 : 27 (IC à 95 % : 21, 36) Dose 3 : 44 (IC à 95 % : 32, 62) CMG d'IgG selon le test ELISA (selon le protocole) contre le NHBA-GNA1030 un mois après les deuxième et troisième doses : Dose 2 : 2 912 µg/ml (IC à 95 % : 2 178, 3 894) Dose 3 : 3 521 µg/ml (IC à 95 % : 2 739, 4 527)	
Prymula R, Esposito S, Kittel C, Kohl I, Toneatto D et Dull P. <i>Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational</i>	4CMenB Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-VPI-HVB- Hib (Infanrix hexa ^{MD} , GlaxoSmithKline) et vaccin	Phase II ECR Groupes parallèles Insu (cette information n'est pas claire) Multicentrique Argentine, Chili, République	N de participants incertain; n = 367 ont reçu le vaccin 4CMenB Nourrissons en santé âgés de 2 mois Vaccin 4CMenB	Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh ≥ 1:5 contre la souche de référence un mois après la troisième dose, avec et sans administration de paracétamol (IC à 95 % non indiqué) : <u>H44/76</u> Avec paracétamol : 100 % Sans paracétamol : 100 %	Niveau I S.O. (affiche)

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations</i>. Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.</p> <p>Données en dossier à Novartis</p>	<p>heptavalent contre le pneumocoque (Prenar^{MD}, Wyeth Pharmaceuticals)</p> <p>Paracétamol : 10 à 15 mg/kg par dose</p>	<p>tchèque, Hongrie, Italie</p> <p>NCT00937521</p> <p><u>Critère d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après la troisième dose, avec et sans paracétamol</p>	<p>administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 184)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons et de trois doses de paracétamol prophylactique (une dose avant la vaccination et deux autres 4 et 6 heures après) [n = 183 nourrissons]</p>	<p><u>N5/99</u> Avec paracétamol : 99 % Sans paracétamol : 99 % <u>NZ98/254</u> Avec paracétamol : 78 % Sans paracétamol : 75 %</p>	
<p>Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D <i>et al.</i> <i>Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age</i>. Poster session</p>	<p>4CMenB</p> <p>Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-HBV-VPI-Hib (Infanrix hexa^{MD}, GlaxoSmithKline) et vaccin heptavalent contre le pneumocoque glycoconjugué</p>	<p>Phase III ECR</p> <p>Groupes parallèles</p> <p>Cohorte ouverte, multicentrique</p> <p>Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie</p>	<p>N = 3 630 participants; n = 1 800 sujets répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin 4CMenB dans la cohorte dont l'immunogénicité est mesurée, desquels 1 160 ont été inclus</p>	<p>Les trois lots du vaccin 4CMenB ont produit des TMG de l'ABSh comparables contre les souches de référence H44/76, N5/99 et NZ98/254 un mois après la troisième dose.</p> <p>Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après l'administration de la troisième dose (tous les lots de vaccins 4CMenB combinés) :</p>	<p>Niveau I</p> <p>Bon</p>

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>presented at: 17th International Pathogenic <i>Neisseria</i> Conference (IPNC); 11-16 sept. 2010; Banff, AB, Canada.</p> <p>†Données en dossier à Novartis</p> <p>Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P et Kimura A, for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccines: results of two randomised trials. <i>The Lancet</i>; publication en ligne; 14 janv. 2013.</p>	(Prenvar ^{MD} , Pfizer)	<p>NCT00657709</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Uniformité des TMG de l'ABSh dans trois lots du vaccin 4CMenB et pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après la troisième dose.</p>	<p>dans l'analyse primaire. Nourrissons en santé âgés de 2 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB-lot 1 administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600 nourrissons)</p> <p>Vaccin 4CMenB-lot 2 administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600 nourrissons)</p> <p>Vaccin 4CMenB-lot 3 administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600 nourrissons)</p>	<p>H44/76 : 100 %</p> <p>N5/99 : 100 %</p> <p>NZ98/254 : 84 %</p> <p>M10713 : 84 %[†]</p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S <i>et al.</i> Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 8 févr. 2012;307(6):573-582.	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-HBV-VPI-Hib (Infanrix hexa ^{MD} , GlaxoSmithKline) et vaccin heptavalent contre le pneumocoque glycoconjugué (Prevnar ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) 0,5 ml IM, cuisse opposée au vaccin de l'étude	Phase IIB ECR Groupes parallèles Ouverte Multicentrique Belgique, République tchèque, Allemagne, Italie, Espagne, R.-U. NCT00721396 <u>Principal critère d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh interpolé $\geq 1:5$ contre la souche de référence (limite inférieure de l'IC à 95 % ≥ 70 %) et TMG un mois après la troisième dose (à 2, 4 et 6 mois p/r à 2, 3 et 4 mois, avec ou sans vaccin systématique)	N = 1 885 participants; n = 1 571 ont reçu le vaccin 4CMenB Nourrissons en santé âgés de 2 mois Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 622 nourrissons, dont 552 ont été inclus dans la population participant à une analyse selon l'intention de traiter modifiée) Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons administrés à l'âge de 3, 5 et 7 mois	Le principal critère d'évaluation a été atteint dans tous les groupes, sans égard au calendrier de vaccination et avec ou sans vaccins systématiques concomitants. Séroprotection (intention de traiter modifiée) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après l'administration de la troisième dose (intervalle entre les calendriers) : <u>H44/76</u> : Dose 3 : 99,2 % (IC à 95 % : 98,1 %; 99,8 %) - 99,4 % (IC à 95 % : 98,4 %; 99,9 %) <u>N5/99</u> : Dose 3 : 99,2 % (IC à 95 % : 98,0 %; 99,8 %) - 100 % (IC à 95 % : 98,6 %; 100 %) <u>NZ98/254</u> : Dose 3 : 79,0 % (IC à 95 % : 75,2 %; 82,4 %) - 86,1 % (IC à 95 % : 82,9 %; 89,0 %) TMG d'ABSh (intention de traiter modifiée) contre la souche de référence un mois après l'administration de la troisième dose (intervalle entre les calendriers) : <u>H44/76</u> : Dose 3 : 82 (IC à 95 % : 75, 91) - 110 (IC à 95 % : 102, 119) <u>N5/99</u> : Dose 3 : 323 (IC à 95 % : 287, 363) - 669 (IC à 95 % : 611, 731) <u>NZ98/254</u> : Dose 3 : 11 (IC à 95 % : 9, 12) - 17 (IC à 95 % : 15, 19)	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		<p><u>Critère d'évaluation secondaire</u> :</p> <p>Non-infériorité de l'administration concomitante par rapport à chacun des deux autres calendriers un mois après la troisième dose (la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence du pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence était supérieure à -10 %; ou la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le rapport de TMG était supérieure à 0,5 pour toutes les souches de référence [<i>a posteriori</i>]).</p>	<p>(n = 632 nourrissons, dont 544 ont été inclus dans la population participant à une analyse selon l'intention de traiter modifiée)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons</p> <p>(n = 317 nourrissons, dont 278 ont été inclus dans la population selon l'intention de traiter modifiée)</p> <p>La population selon l'intention de traiter modifiée n'incluait que les sujets ayant reçu un vaccin à l'étude et ayant fourni des échantillons de sérum évaluable avant et après l'immunisation (n = 1 636)</p>	<p>CMG d'IgG selon le test ELISA (selon le protocole) pour l'antigène NHBA un mois après la troisième dose (intervalle entre les calendriers) :</p> <p>Dose 3 :</p> <p>3 211 U/ml (IC à 95 % : 2 949, 3 495) - 4 342 U/ml (IC à 95 % : 4 067, 4 635)</p> <p>Le critère de non-infériorité sur le plan de la différence entre les pourcentages de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence (limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure à -10 %) a été atteint pour toutes les comparaisons, sauf pour le groupe concomitant moins le groupe intercalé pour la souche NZ98/254 : -7,1 % (IC à 95 % : -11,7 % -2,6 %).</p> <p>Le critère de non-infériorité sur le plan du rapport de TMG (limite inférieure de l'IC à 95 % > 0,5 pour toutes les souches de référence) a été atteint pour toutes les comparaisons.</p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Vesikari T, Prymula R, Liese J, Kollaritsch H, Bona G, Kimura A <i>et al.</i> <i>Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, 6 months.</i> Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.	4CMenB 0,5 ml Autres vaccins pour nourrissons : RROV (Priorix-Tetra ^{MC} , GSK)	Phase III ECR (Étude de prolongation) Groupes parallèles Ouverte Multicentrique Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie NCT00847145 <u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets dans chaque groupe présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre les souches de référence, TMG d'ABSh contre les souches de référence et rapport de TMG des titres avant et après la vaccination.	N de participants incertain; n = 426 participants ont reçu le vaccin 4CMenB et ont fourni des échantillons de sang Enfants en santé âgés de 12 mois ayant déjà reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec d'autres vaccins systématiques Vaccin 4CMenB (rappel) administré à l'âge de 12 mois en concomitance avec le vaccin RROV (n = 211 enfants) Vaccin 4CMenB (dose de rappel) administré à l'âge de 12 mois et vaccin RROV administré à l'âge de 13 mois (n = 215 enfants)	Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après la dose de rappel avec le vaccin RROV (<i>administré en concomitance</i>) et sans le vaccin RROV (<i>administré séparément</i>) [IC à 95 % non indiqué] : <u>H44/76</u> et <u>N5/99</u> <i>Administré en concomitance</i> : 100 % <i>Administré séparément</i> : 100 % <u>NZ98/254</u> <i>Administré en concomitance</i> : 95 % <i>Administré séparément</i> : 94 % <u>M10713</u> <i>Administré en concomitance</i> : 97,5 % <i>Administré séparément</i> : 97,5 % TMG d'ASBh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après la dose de rappel avec le vaccin RROV (<i>administré en concomitance</i>) et sans le vaccin RROV (<i>administré séparément</i>) : <u>H44/76</u> <i>Administré en concomitance</i> : 139 (IC à 95 % : 123, 156) <i>Administré séparément</i> : 119 (IC à 95 % : 105, 133) <u>N5/99</u> <i>Administré en concomitance</i> : 1 503 (IC à 95 % : 1 339, 1 686) <i>Administré séparément</i> : 1 429 (IC à 95 % : 1 274, 1 603) <u>NZ98/254</u> <i>Administré en concomitance</i> : 39 (IC à 95 % : 33, 46) <i>Administré séparément</i> : 32	Niveau I S.O. (affiche)

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>(IC à 95 % : 27, 37)</p> <p><u>M10713</u></p> <p><i>Administré en concomitance</i> : 41 (IC à 95 % : 32, 54)</p> <p><i>Administré séparément</i> : 43 (IC à 95 % : 34, 54)</p> <p>Rapports de TMG d'ABSh (selon le protocole) après et avant la dose de rappel contre la souche de référence avec le vaccin RROV (<i>administré en concomitance</i>) et sans le vaccin RROV (<i>administré séparément</i>) :</p> <p><u>H44/76</u></p> <p><i>Administré en concomitance</i> : 13 (IC à 95 % : 12, 14)</p> <p><i>Administré séparément</i> : 11 (IC à 95 % : 10, 13)</p> <p><u>N5/99</u></p> <p><i>Administré en concomitance</i> : 18 (IC à 95 % : 16, 21)</p> <p><i>Administré séparément</i> : 18 (IC à 95 % : 16, 20)</p> <p><u>NZ98/254</u></p> <p><i>Administré en concomitance</i> : 19 (IC à 95 % : 16, 22)</p> <p><i>Administré séparément</i> : 15 (IC à 95 % : 12, 17)</p> <p><u>M10713</u></p> <p><i>Administré en concomitance</i> : 5,2 (IC à 95 % : 3,7; 7,6)</p> <p><i>Administré séparément</i> : 5,3 (IC à 95 % : 3,8; 7,4)</p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Kimura A, Vesikari T, Prymula R, Liese J et Dull P. <i>Persistence of the immune response to an investigational multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine following priming in infants or toddlers.</i> Poster session presented at: 7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID); 16-19 nov. 2011; Melbourne, Australie.	4CMenB 0,5 ml	Phase II/III ECR (Étude de prolongation) Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique République tchèque, Finlande NCT01139021 <u>Critère d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence 12 mois après la quatrième dose	N = 508 participants; n = 300 ont reçu le vaccin 4CMenB Enfants en santé âgés de 23 à 27 mois ayant déjà reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois avec d'autres vaccins systématiques (n = 300 enfants)	Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence 12 mois après la quatrième dose (IC à 95 % non indiqué) : <u>H44/76</u> 12 mois après la quatrième dose : 62 % <u>N5/99</u> 12 mois après la quatrième dose : 97 % <u>NZ98/254</u> 12 mois après la quatrième dose : 17 %	Niveau I S.O. (affiche)
Saroei P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H, Toneatto D, Dull PM, A Kimura A et Pollard AJ <i>Persistence of bacterial antibody following early infant immunization with serogroup B</i>	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse	Suivi de la phase II, étude ouverte, randomisée en un seul centre R.-U. NCT01027351 <u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de	N = 113 participants ont été recrutés pour l'étude de suivi, dont 70 participaient à l'étude initiale et 43 n'avaient jamais reçu le vaccin contre le méningocoque B (groupe témoin,	Groupe 4CMenB-2, 4, 6, 12 Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la dose de rappel (à l'âge de 40 mois) et un mois après (cinquième dose) : <u>44/76-SL</u> Avant la cinquième dose : 65 (IC à 95 % : 39, 87)	Niveau I S.O. (affiche)

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>meningococcal vaccine and immunogenicity of pre-school booster doses- A follow on study.</i> European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012 Thessaloniki, Grèce</p> <p>Snapé MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H, Toneatto D, Dull PM, Kimura A et Pollard AJ. <i>Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunization with investigational serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of preschool booster doses</i> International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-14 sept. 2012, Wurzburg, Allemagne</p>		<p>participants présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre quatre sources de référence à 40 mois (persistance) et à 41 mois +/- 43 mois (réponses anamnestiques).</p>	<p>résultats présentés dans la section sur l'immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans)</p> <p><u>Groupe 4CMenB-2, 4, 6, 12</u> Les participants ont reçu 4 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois lors de l'étude initiale chez les nourrissons; n = 19</p> <p>Aux fins de la présente étude, ils ont reçu une dose de rappel à l'âge de 40 mois.</p> <p><u>Groupe 4CMenB-12</u> Les participants ont reçu 1 dose du vaccin 4CMenB à l'âge de 12 mois lors de l'étude initiale chez les nourrissons; n = 8</p> <p>Aux fins de la présente étude, ils</p>	<p>Dose 5 : 100 (IC à 95 % : 82, 100) <u>N5/99</u> Avant la cinquième dose : 75 (IC à 95 % : 50, 90) Dose 5 : 100 (IC à 95 % : 81, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Avant la cinquième dose : 41 (IC à 95 % : 18, 70) Dose 5 : 90 (IC à 95 % : 68, 99)</p> <p><u>M10713</u> Avant la cinquième dose : 63 (IC à 95 % : 4, 90) Dose 5 : 95 (IC à 95 % : 70, 100)</p> <p><u>Groupe 4CMenB-12</u> Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la dose de rappel (à l'âge de 40 mois), un mois après la première dose de rappel (dose 2) et un mois après la deuxième dose de rappel (dose 3) :</p> <p><u>44/76-SI</u> Avant la deuxième dose : 38 (IC à 95 % : 10, 78) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 59, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 62, 100) <u>N5/99</u> Avant la deuxième dose : 0 (IC à 95 % : 0, 38)</p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
			ont reçu 2 doses de rappel à l'âge de 40 et 42 mois.	Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 60, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 63, 100) <u>NZ 98/254</u> Avant la deuxième dose : 0 (IC à 95 % : 0, 38) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 60, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 62, 100) <u>M10713</u> Avant la deuxième dose : 27 (IC à 95 % : 2, 65) Dose 2 : 87 (IC à 95 % : 41, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 62, 100)	
Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu LM, Wang H, Toneatto D, Dull PM et Pollard AJ Persistence of bacterial antibody following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. <i>Canadian Medical Association Journal</i> ; 2013; 185(15)	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse	Suivi de la phase II, étude ouverte et randomisée R.-U. NCT01027351 <u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de participants présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre quatre sources de référence à 40 mois (persistance) et à 41 mois +/- 43 mois (réponses anamnestiques).	190 participants ont été recrutés pour l'étude de suivi, dont 47 participaient à l'étude initiale sur le vaccin contre le méningocoque B et 43 n'avaient jamais reçu le vaccin (groupe témoin). <u>Groupe 4CMenB-2, 4, 6, 12</u> Les participants ont reçu 4 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois lors de l'étude initiale chez les nourrissons; n = 19	<u>Groupe 4CMenB-2, 4, 6, 12</u> Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la dose de rappel (à l'âge de 40 mois) et un mois après (cinquième dose) : <u>44/76-SL</u> Avant la cinquième dose : 65 (IC à 95 % : 38, 86) Dose 5 : 100 (IC à 95 % : 82, 100) <u>N5/99</u> Avant la cinquième dose : 76 (IC à 95 % : 50, 93) Dose 5 : 100 (IC à 95 % : 81, 100) <u>NZ 98/254</u> Avant la cinquième dose : 41 (IC à 95 % : 18, 67)	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Aux fins de la présente étude, ils ont reçu une dose de rappel à l'âge de 40 mois.</p> <p><u>Groupe 4CMenB-12</u> Les participants ont reçu 1 dose du vaccin 4CMenB à l'âge de 12 mois lors de l'étude initiale chez les nourrissons; n = 14</p> <p>Aux fins de la présente étude, ils ont reçu 2 doses de rappel à l'âge de 40 et 42 mois.</p> <p><u>Groupe 4CMenB témoin</u> Les participants ont reçu deux doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et 42 mois.</p>	<p>Dose 5 : 89 (IC à 95 % : 67, 99)</p> <p><u>M10713</u> Avant la cinquième dose : 67 (IC à 95 % : 38, 88) Dose 5 : 94 (IC à 95 % : 73, 100)</p> <p><u>Groupe 4CMenB-12</u></p> <p>Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la dose de rappel (à l'âge de 40 mois), un mois après la première dose de rappel (dose 2) et un mois après la deuxième dose de rappel (dose 3) :</p> <p><u>44/76-SL</u> Avant la deuxième dose : 38 (IC à 95 % : 9, 76) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 59, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 63, 100)</p> <p><u>N5/99</u> Avant la deuxième dose : 0 (IC à 95 % : 0, 37) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 59, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 63, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Avant la deuxième dose : 0 (IC à 95 % : 0, 37) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 59, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 63, 100)</p> <p><u>M10713</u></p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>Avant la deuxième dose : 27 (IC à 95 % : 3, 65) Dose 2 : 87 (IC à 95 % : 42, 100) Dose 3 : 100 (IC à 95 % : 63, 100)</p> <p>Groupe 4CMenB témoin</p> <p>Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la première dose, un mois après la première dose (dose 1) et un mois après la deuxième dose (dose 2) :</p> <p><u>44/76-SL</u> Avant la première dose : 63 (IC à 95 % : 46, 77) Dose 1 : 89 (IC à 95 % : 75, 97) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 90, 100)</p> <p><u>N5/99</u> Avant la première dose : 3 (IC à 95 % : 0, 13) Dose 1 : 76 (IC à 95 % : 60, 89) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 90, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Avant la première dose : 0 (IC à 95 % : 0, 9) Dose 1 : 66 (IC à 95 % : 49, 80) Dose 2 : 94 (IC à 95 % : 81, 99)</p> <p><u>M10713</u> Avant la première dose : 68 (IC à 95 % : 51, 81) Dose 1 : 76 (IC à 95 % : 60, 89) Dose 2 : 89 (IC à 95 % : 74, 97)</p>	

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull PM. <i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i></p> <p>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce</p> <p>Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull PM. <i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i></p> <p>International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-</p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p>	<p>Phase II ECR Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre</p> <p>R.-U.</p> <p>NCT01026974</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de participants présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre quatre sources de référence à 40 mois (persistance), à 41 mois et à 43 mois.</p>	<p>Le groupe 4CMenB a reçu le vaccin à l'âge de 6, 8 et 12 mois lors de l'étude initiale. Il s'agit ici d'une prolongation de l'étude initiale.</p> <p><u>Groupe 4CMenB</u></p> <p>N = 14 participants ont reçu une quatrième dose ou une dose de rappel</p> <p>du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 mois.</p> <p>Des échantillons sanguins ont été prélevés au départ (40 mois) et à 41 mois (un mois après la dose de rappel).</p>	<p>Groupe 4CMenB Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la dose de rappel (à l'âge de 40 mois) et un mois après (quatrième dose) :</p> <p><u>44/76-SL</u> Avant la quatrième dose : 35 (IC à 95 % : 12, 65) Dose 4 : 100 (IC à 95 % : 77, 100)</p> <p><u>N5/99</u> Avant la quatrième dose : 100 (IC à 95 % : 77, 100) Dose 4 : 100 (IC à 95 % : 77, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Avant la quatrième dose : 14 (IC à 95 % : 2, 43) Dose 4 : 93 (IC à 95 % : 66, 100)</p> <p><u>M10713</u> Avant la quatrième dose : 79 (IC à 95 % : 49, 95) Dose 4 : 92 (IC à 95 % : 65, 100)</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Données probantes liées à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons âgés de 12 mois ou moins

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
14 sept. 2012, Wurzburg, Allemagne.					

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holl, A <i>et al.</i> Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. <i>Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> 2010 11;51(10):1127-1137.	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DPTPHib (Pediace ^{MD}), Sanofi Pasteur) à l'âge de 2, 3 et 4 mois, vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prenar ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) à l'âge de 2, 4 et 13 mois, vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C (Menjugate ^{MD} , Novartis) à l'âge de 3 et 5 mois, vaccin conjugué MenC-Hib (Menitorix ^{MD} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois, et vaccin ROR (Priorix ^{MC} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 13 mois	Phase II ECR Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique R.-U. NCT00381615 <u>Critères d'évaluation</u> : Séroprotection, séroconversion et TMG contre la souche de référence un mois après la première dose à l'âge de 12 mois.	N = 147 participants; n = 23 ont reçu le vaccin 4CMenB Nourrissons en santé âgés de 12 mois Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 12 mois en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 23 enfants, âge moyen de 60,7 jours, de 55 à 79 jours, 74 % de sexe masculin)	Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence un mois après l'administration de la première dose : <u>H44/76</u> Dose 1 : 73 % (IC à 95 % : 50 %, 89 %) <u>N5/99</u> Dose 1 : 73 % (IC à 95 % : 50 %, 89 %) <u>NZ98/254</u> Dose 1 : 18 % (IC à 95 % : 5 %, 40 %) Séroconversion (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant une hausse de 4 fois les titres d'ABSh contre la souche de référence un mois après l'administration de la première dose, comparativement au début de l'étude : <u>H44/76</u> Dose 1 : 36 % (IC à 95 % : 17 %, 59 %) <u>N5/99</u> Dose 1 : 59 % (IC à 95 % : 36 %, 79 %) <u>NZ98/254</u> Dose 1 : 9 % (IC à 95 % : 1 %, 29 %) TMG de l'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration de la première dose : <u>44/76-SL</u> Dose 1 : 6,0 (IC à 95 % : 3,5; 10,0) <u>5/99</u> Dose 1 : 8,0 (IC à 95 % : 4,2; 15,0) <u>NZ98/254</u> Dose 1 : 1,7 (IC à 95 % : 1,1; 2,5)	Niveau I Passable

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Prymula R, Vesikari T, Esposito S, Kohl I, Ypma E, Kleinschmidt A et al. <i>Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) – exploration of a two-dose schedule</i>. Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 sept. 2011; La Haye, Pays-Bas.</p>	<p>4CMenB 0,5 ml</p> <p>RROV (Priorix-Tetra^{MC}, GSK)</p>	<p>Phase III ECR (Étude de prolongation) Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique</p> <p>Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie</p> <p>NCT00847145</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets dans chaque groupe présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre les souches de référence, TMG d'ABSh contre les souches de référence et rapports de TMG des titres avant et après la vaccination.</p>	<p>N de participants incertain; n = 230-232 participants ont reçu le vaccin 4CMenB et ont fourni des échantillons de sang</p> <p>Nourrissons en santé âgés de 12 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 12 et de 14 mois (première et deuxième dose) et vaccin RROV administré à l'âge de 12 mois (n = 67-68 enfants)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 13 et de 15 mois (première et deuxième dose) et vaccin RROV administré à l'âge de 12 mois (n = 163-164 enfants)</p>	<p>Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence un mois après la deuxième dose, à l'âge de 14 et 15 mois, respectivement (IC à 95 % non indiqué) : <u>H44/76</u> et <u>N5/99</u> Dose 2 (14 mois) : 100 % Dose 2 (15 mois) : 100 % <u>NZ98/254</u> Dose 2 (14 mois) : 100 % Dose 2 (15 mois) : 96 %</p> <p>TMG d'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration de la deuxième dose à l'âge de 14 et 15 mois, respectivement : <u>H44/76</u> Dose 2 (14 mois) : 271 (IC à 95 % : 237, 310) Dose 2 (15 mois) : 248 (IC à 95 % : 201, 306) <u>N5/99</u> Dose 2 (14 mois) : 599 (IC à 95 % : 520, 690) Dose 2 (15 mois) : 627 (IC à 95 % : 502, 783) <u>NZ98/254</u> Dose 2 (14 mois) : 43 (IC à 95 % : 38, 49) Dose 2 (15 mois) : 32 (IC à 95 % : 26, 40)</p> <p>Rapports de TMG d'ABSh (selon le protocole) des titres avant et après la vaccination contre la souche de référence un mois après l'administration de la deuxième dose à l'âge de 14 et 15 mois, respectivement : <u>H44/76</u> Dose 2 (14 mois) : 217 (IC à 95 % : 185, 255)</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p><i>Dose 2 (15 mois) : 203 (IC à 95 % : 158, 261)</i> <i>N5/99</i> <i>Dose 2 (14 mois) : 560 (IC à 95 % : 478, 656)</i> <i>Dose 2 (15 mois) : 620 (IC à 95 % : 485, 793)</i> <i>NZ98/254</i> <i>Dose 2 (14 mois) : 43 (IC à 95 % : 37, 49)</i> <i>Dose 2 (15 mois) : 31 (IC à 95 % : 25, 38)</i></p> <p>CMG d'IgG selon le test ELISA (selon le protocole) pour l'antigène NHBA un mois après la deuxième dose, à l'âge de 14 et 15 mois, respectivement (unités non précisées) :</p> <p><i>Dose 2 (14 mois) :</i> 5 698 (IC à 95 % : 5 030, 6 454) <i>Dose 2 (15 mois) :</i> 7 154 (IC à 95 % : 5 880, 8 704)</p> <p>Rapports selon le test ELISA des titres avant et après la vaccination (selon le protocole) pour l'antigène NHBA un mois après la deuxième dose, à l'âge de 14 et 15 mois, respectivement (unités non précisées) :</p> <p><i>Dose 2 (14 mois) : 279 (IC à 95 % : 245, 317)</i> <i>Dose 2 (15 mois) : 326 (IC à 95 % : 259, 410)</i></p>	

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Kimura A, Vesikari T, Prymula R, Liese J et Dull P. <i>Persistence of the immune response to an investigational multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine following priming in infants or toddlers.</i> Poster session presented at: 7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID); 16-19 nov. 2011; Melbourne, Australie.</p> <p>[†]Données en dossier à Novartis</p>	4CMenB 0,5 ml	<p>Phase II/III ECR (étude de prolongation) Groupes parallèles Insu (cette information n'est pas claire) Multicentrique</p> <p>République tchèque, Finlande</p> <p>NCT01139021</p> <p><u>Critère d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets dans chaque groupe présentant un titre d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence 12 mois après la dernière dose du vaccin 4CMenB.</p>	<p>N = 508 participants; n = 86 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Enfants en santé âgés de 23 à 27 mois ayant déjà reçu deux doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 12 et 14 mois ou de 13 et 15 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 24 mois (n = 86 enfants)</p>	<p>Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre la souche de référence 12 mois après la deuxième dose (IC à 95 % non indiqué) :</p> <p><u>H44/76</u> 12 mois après la deuxième dose : 70 %[†]</p> <p><u>N5/99</u> 12 mois après la deuxième dose : 96 %[†]</p> <p><u>NZ98/254</u> 12 mois après la deuxième dose : 15 %[†]</p> <p>100 % des sujets ont présenté des titres d'ABSh $\geq 1:5$ contre chacune des trois souches un mois après la troisième dose.</p>	Niveau I S.O. (affiche)

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Saroey P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang N, Toneatto D, Dull PM, Kimura A et Pollard AJ <i>Persistence of bacterial antibody following early infant immunization with serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of pre-school booster doses-A follow on study.</i> European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce</p> <p>Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H, Toneatto D, Dull PM, Kimura A et Pollard AJ. <i>Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunization with investigational serogroup B meningococcal</i></p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p>	<p>Suivi de la phase II, étude ouverte, randomisée en un seul centre R.-U.</p> <p>NCT01027351</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de participants présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre quatre sources de référence à 40 mois (avant l'immunisation), à 41 mois (un mois après la première dose) et à 43 mois (un mois après la deuxième dose).</p>	<p><u>Groupe 4CMenB</u> N = 43 Des enfants n'ayant jamais reçu le vaccin 4CMenB en ont reçu 2 doses à l'âge de 40 et 42 mois. (Désignés dans cette étude comme groupe « témoin », ces sujets ont été comparés aux enfants qui avaient déjà été immunisés alors qu'ils étaient nourrissons.)</p>	<p>Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence avant la première dose (début de l'étude), un mois après la première dose (dose 1) et un mois après la deuxième dose (dose 2) :</p> <p><u>44/76-SL</u> Début de l'étude : 62 (IC à 95 % : 47, 78) Dose 1 : 90 (IC à 95 % : 75, 98) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 95, 100)</p> <p><u>5/99</u> Début de l'étude : 0 (IC à 95 % : 0, 5) Dose 1 : 75 (IC à 95 % : 60, 90) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 90, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Début de l'étude : 0 (IC à 95 % : 0, 10) Dose 1 : 65 (IC à 95 % : 50, 80) Dose 2 : 92 (IC à 95 % : 80, 98)</p> <p><u>M10713</u> Début de l'étude : 70 (IC à 95 % : 50, 81) Dose 1 : 75 (IC à 95 % : 60, 90) Dose 2 : 90 (IC à 95 % : 75, 98)</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>vaccines and immunogenicity of preschool booster doses.</i></p> <p>International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-14 sept. 2012, Wurzburg, Allemagne.</p>					
<p>Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull PM. <i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i></p> <p>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce M.D.</p> <p>Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull P.M.</p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p> <p>Protéines recombinantes seules (rMenB)</p>	<p>Phase II ECR</p> <p>Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre</p> <p>R.-U.</p> <p>NCT01026974</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de participants présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre quatre sources de référence à 40 mois (avant l'immunisation), à 41 mois (après la</p>	<p><u>Groupe 4CMenB</u> N = 41 sujets n'ayant pas reçu le vaccin 4CMenB appariés selon l'âge ont reçu deux doses du vaccin 4CMenB à environ 60 jours d'intervalle (au départ et à l'âge de 42 mois).</p> <p>Désignés dans cette étude comme groupe « témoin », ces sujets ont été appariés et comparés aux participants immunisés alors qu'ils étaient nourrissons.</p>	<p>Séroprotection – Pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh $\geq 1:4$ contre la souche de référence au début de l'étude avant la première dose (à l'âge de 40 mois), un mois après la première dose (dose 1) et un mois après la deuxième dose (dose 2) :</p> <p><u>44/76-SL</u> Début de l'étude : 2 (IC à 95 % : 0, 12) Dose 1 : 71 (IC à 95 % : 55, 85) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 98, 100)</p> <p><u>5/99</u> Début de l'étude : s.o. Dose 1 : 85 (IC à 95 % : 73, 95) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 89, 100)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Début de l'étude : 53 (IC à 95 % : 36, 68) Dose 1 : 62 (IC à 95 % : 45, 77) Dose 2 : 100 (IC à 95 % : 88, 100)</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i></p> <p>International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-14 sept. 2012, Wurzburg, Allemagne.</p>		<p>première dose) et à 43 mois (après la deuxième dose).</p>	<p>Des échantillons sanguins ont été prélevés au départ et 30 jours après chaque vaccination.</p>	<p><u>M10713</u></p> <p>Début de l'étude : 52 (IC à 95 % : 35, 68)</p> <p>Dose 1 : 62 (IC à 95 % : 45, 77)</p> <p>Dose 2 : 71 (IC à 95 % : 53, 87)</p>	

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A <i>et al.</i> Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. <i>Lancet</i> 18 févr. 2012;379(9816):617-624.	4CMenB 0,5 ml IM, bras Placebo : 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium, 10 mM d'histidine, 110 à 120 mM de solution saline. 0,5 ml IM, bras	Phase IIb/III ECR Groupes parallèles Simple insu (observateur) Multicentrique Chili NCT00661713 <u>Critères d'évaluation</u> : La limite inférieure de l'IC à 95 % pour le pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh interpolés $\geq 1:4$ un mois après la première, la deuxième ou la troisième dose du vaccin 4CMenB était de 85 % ou plus pour les souches dont le taux de réponse attendu était de 95 % et de 75 % ou plus pour les souches dont le taux de réponse	N = 1 631 participants ont reçu le vaccin 4CMenB Adolescents en santé âgés de 11 à 17 ans Quatre injections administrées à des points temporels de 0, 1, 2 et 6 mois soit du vaccin 4CMenB ou du placebo; au point temporel de 6 mois, les sujets des groupes 1 et 3 ont reçu soit le vaccin 4CMenB ou le placebo (rapport de 1:2), le groupe 4 a reçu le placebo et le groupe 5, le vaccin 4CMenB. Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0, ou de 0 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de 1, 2 et 6 mois ou de 1 et 2 mois	Le critère d'évaluation de la séroprotection a été atteint dans chaque groupe, à l'exception du groupe recevant le vaccin à 0, 2 et 6 mois un mois après la première dose contre la souche H44/76 : 90 % (IC à 95 % : 83 %, 95 %). TMG d'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration des deuxième et troisième doses (pour les calendriers à trois doses) : <u>H44/76</u> <i>Administration à 0, 1 et 2 mois</i> <i>Dose 2</i> : 193 (IC à 95 % : 164, 228) <i>Dose 3</i> : 240 (IC à 95 % : 205, 280) <i>Administration à 0, 1 et 6 mois</i> <i>Dose 2</i> : 182 (IC à 95 % : 138, 240) <i>Dose 3</i> : 324 (IC à 95 % : 236, 443) <i>Administration à 0, 2 et 6 mois</i> <i>Dose 2</i> : 182 (IC à 95 % : 139, 236) <i>Dose 3</i> : 259 (IC à 95 % : 188, 357) <u>N5/99</u> <i>Administration à 0, 1 et 2 mois</i> <i>Dose 2</i> : 481 (IC à 95 % : 415, 556) <i>Dose 3</i> : 584 (IC à 95 % : 510, 668) <i>Administration à 0, 1 et 6 mois</i> <i>Dose 2</i> : 505 (IC à 95 % : 396, 644) <i>Dose 3</i> : 1 094 (IC à 95 % : 849, 1 410) <i>Administration à 0, 2 et 6 mois</i> <i>Dose 2</i> : 540 (IC à 95 % : 431, 677) <i>Dose 3</i> : 994 (IC à 95 % : 767, 1 289) <u>NZ98/254</u> <i>Administration à 0, 1 et 2 mois</i>	Niveau I Passable

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		attendu était de 85 %; TMG, contrôle informatisé pour le groupe de vaccin et le centre d'études.	<p>(n = 375, âge moyen de 13,8 ans, ET de 1,9 et 41 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0 et 1 mois ou de 0, 1 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de 2 et 6 mois ou de 2 mois</p> <p>(n = 375, âge moyen de 13,9 ans, ET de 1,9 et 43 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0 et 2 mois ou de 0, 2 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de 1 et 6 mois ou de 1 mois</p> <p>(n = 380, âge moyen de 13,7 ans, ET de 1,9 et 44 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à des</p>	<p>Dose 2 : 92 (IC à 95 % : 77, 110)</p> <p>Dose 3 : 122 (IC à 95 % : 102, 145)</p> <p>Administration à 0, 1 et 6 mois</p> <p>Dose 2 : 98 (IC à 95 % : 72, 132)</p> <p>Dose 3 : 181 (IC à 95 % : 132, 248)</p> <p>Administration à 0, 2 et 6 mois</p> <p>Dose 2 : 117 (IC à 95 % : 87, 157)</p> <p>Dose 3 : 168 (IC à 95 % : 122, 232)</p> <p>TMG d'ABSh (selon le protocole) contre la souche de référence un mois après l'administration des première et deuxième doses (pour les calendriers à deux doses) :</p> <p><u>H44/76</u></p> <p>Administration à 0 et 1 mois</p> <p>Dose 2 : 52 (IC à 95 % : 41, 65)</p> <p>Dose 3 : 187 (IC à 95 % : 154, 228)</p> <p>Administration à 0 et 2 mois</p> <p>Dose 2 : 57 (IC à 95 % : 45, 71)</p> <p>Dose 3 : 230 (IC à 95 % : 191, 277)</p> <p>Administration à 0 et 6 mois</p> <p>Dose 2 : 46 (IC à 95 % : 33, 63)</p> <p>Dose 3 : 218 (IC à 95 % : 157, 302)</p> <p><u>N5/99</u></p> <p>Administration à 0 et 1 mois</p> <p>Dose 2 : 72 (IC à 95 % : 59, 68)</p> <p>Dose 3 : 451 (IC à 95 % : 381, 535)</p> <p>Administration à 0 et 2 mois</p> <p>Dose 2 : 76 (IC à 95 % : 62, 93)</p> <p>Dose 3 : 822 (IC à 95 % : 702, 964)</p> <p>Administration à 0 et 6 mois</p> <p>Dose 2 : 81 (IC à 95 % : 61, 109)</p> <p>Dose 3 : 880 (IC à 95 % : 675, 1 147)</p>	

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
			<p>points temporels de 0, 1 et 2 mois et placebo administré à un point temporel de 6 mois (n = 373, âge moyen de 13,8 ans, ET de 1,9 et 47 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à un point temporel de 6 mois et placebo administré à des points temporels de 0, 1 et 2 mois (n = 128, âge moyen de 13,8 ans, ET de 2,0 et 48 % de sexe masculin)</p>	<p><u>NZ98/254</u></p> <p><i>Administration à 0 et 1 mois</i> Dose 2 : 45 (IC à 95 % : 36, 55) Dose 3 : 89 (IC à 95 % : 72, 110)</p> <p><i>Administration à 0 et 2 mois</i> Dose 2 : 42 (IC à 95 % : 34, 52) Dose 3 : 125 (IC à 95 % : 102, 154)</p> <p><i>Administration à 0 et 6 mois</i> Dose 2 : 42 (IC à 95 % : 31, 56) Dose 3 : 140 (IC à 95 % : 101, 195)</p> <p>CMG d'IgG selon le test ELISA µg/ml (selon le protocole) contre la souche NHBA-GNA 1030 un mois après l'administration des deuxième et troisième doses (pour les calendriers à trois doses) :</p> <p><i>Administration à 0, 1 et 2 mois</i> Dose 2 : 3 693 (IC à 95 % : 2 459, 5 546) Dose 3 : 5 314 (IC à 95 % : 3 599, 7 845)</p> <p><i>Administration à 0, 1 et 6 mois</i> Dose 2 : 3 025 (IC à 95 % : 2 015, 4 543) Dose 3 : 3 840 (IC à 95 % : 2 386, 6 179)</p> <p><i>Administration à 0, 2 et 6 mois</i> Dose 2 : 3 332 (IC à 95 % : 2 257, 4 919) Dose 3 : 5 492 (IC à 95 % : 3 4136, 8 837)</p> <p>CMG d'IgG selon le test ELISA µg/ml (selon le protocole) contre la souche NHBA-GNA 1030 un mois après l'administration des première et deuxième doses (pour les calendriers à deux doses) :</p> <p><i>Administration à 0 et 1 mois</i> Dose 2 : 217 (IC à 95 % : 130, 361) Dose 3 : 3 875 (IC à 95 % : 2 565, 5 855)</p>	

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				Administration à 0 et 2 mois Dose 2 : 220 (IC à 95 % : 132, 366) Dose 3 : 2 936 (IC à 95 % : 1 989, 4 335) Administration à 0 et 6 mois Dose 2 : 194 (IC à 95 % : 117, 323) Dose 3 : 2 087 (IC à 95 % : 1 297, 3 357)	
Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A <i>et al.</i> Persistence of antibodies in adolescents 18-24 month after immunization with one, two or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 28 juin 2013;9(11): 2304-2310.	4CMenB 0,5 ml IM, bras	Suivi de la phase IIb/III, ECR Groupes parallèles Simple insu (observateur) Multicentrique Chili NCT01148524 Critères d'évaluation : Titres d'ABSh \geq 1:4 et TMG de 18 à 24 mois après l'administration des première, deuxième et troisième doses du vaccin de 4CMenB	N = 666 adolescents ayant déjà reçu au moins une dose du vaccin 4CMenB N = 151 nouveaux participants naïfs, soit n'ayant jamais reçu le vaccin, âgés de 13 à 19 ans comme groupe témoin	Séroprotection – Pourcentage de sujets possédant des titres d'ABSh \geq 1:4 contre la souche de référence entre 18 et 24 mois suivant la dernière dose d'un calendrier de vaccination à une dose administrée à 0 ou 6 mois (calendrier 1), d'un calendrier à deux doses administrées à 0 et 1 mois, à 0 et 2 mois ou à 0 et 6 mois (calendrier 2), d'un calendrier à trois doses administrées à 0, 1 et 2 mois, à 0, 1 et 6 mois ou à 0, 2 et 6 mois (calendrier 3); le pourcentage de sujets présentant des titres d'ABSh \geq 1:4 contre la souche de référence dans un groupe de sujets naïfs (groupe témoin) : 114/76 Calendrier 1 : 73 (IC à 95 % : 65, 80) Calendrier 2 : 82 (IC à 95 % : 77, 87) Calendrier 3 : 86 (IC à 95 % : 81, 90) Groupe témoin : 50 (IC à 95 % : 42, 59) N5/99 Calendrier 1 : 68 (IC à 95 % : 60, 75) Calendrier 2 : 94 (IC à 95 % : 91, 97) Calendrier 3 : 97 (IC à 95 % : 95, 99) Groupe témoin : 25 (IC à 95 % : 18, 33)	Niveau I Passable

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p><u>NZ98/254</u> <i>Calendrier 1</i> : 62 (IC à 95 % : 53, 70) <i>Calendrier 2</i> : 77 (IC à 95 % : 71, 82) <i>Calendrier 3</i> : 90 (IC à 95 % : 86, 94) <i>Groupe témoin</i> : 40 (IC à 95 % : 32, 48)</p> <p>TMG de l'ABSh (selon le protocole) contre trois souches entre 18 et 24 mois après la dernière dose d'un calendrier d'une dose administrée à 0 ou 6 mois (calendrier 1); d'un calendrier à deux doses administrées à 0 et 1 mois, à 0 et 2 mois ou à 0 et 6 mois (calendrier 2); d'un calendrier à trois doses administrées à 0, 1 et 2 mois, à 0, 1 et 6 mois ou à 0, 2 et 6 mois (calendrier 3); et un groupe de sujets naïfs (groupe témoin) :</p> <p><u>H44/76</u> <i>Calendrier 1</i> : 17 (IC à 95 % : 12, 23) <i>Calendrier 2</i> : 31 (IC à 95 % : 24, 39) <i>Calendrier 3</i> : 44 (IC à 95 % : 35, 55) <i>Groupe témoin</i> : 4,5 (IC à 95 % : 3,5; 5,8)</p> <p><u>N5/99</u> <i>Calendrier 1</i> : 8 (IC à 95 % : 6,2; 10) <i>Calendrier 2</i> : 46 (IC à 95 % : 38; 55) <i>Calendrier 3</i> : 86 (IC à 95 % : 72; 104) <i>Groupe témoin</i> : 2,1 (IC à 95 % : 1,7; 2,6)</p> <p><u>NZ98/254</u> <i>Calendrier 1</i> : 8,9 (IC à 95 % : 6,7; 12) <i>Calendrier 2</i> : 20 (IC à 95 % : 16; 24) <i>Calendrier 3</i> : 30 (IC à 95 % : 24; 37) <i>Groupe témoin</i> : 3,2 (IC à 95 % : 2,5; 4,1)</p>	

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des adultes âgés de 18 à 55 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

RÉSUMÉ

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H et Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> Mars 2011;18(3):483-486.	4CMenB 0,5 ml IM, bras	Phase II Étude non comparative Ouverte Multicentrique Allemagne, Italie NCT00560313 <u>Critères d'évaluation</u> : Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ par rapport à la souche de référence, pourcentage de sujets présentant une hausse de 4 fois les titres d'ABSh contre la souche de référence (comparativement à la ligne de référence) et les TMG	N = 54 participants ont reçu le vaccin 4CMenB, dont de 25 à 46 répondent aux critères d'analyse d'immunogénicité Employés de laboratoire en santé, âgés de 18 à 50 ans Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0, 2 et 6 mois (n = 54, âge moyen de 31,8 ans, ET de 6,1 et 50 % de sexe masculin)	Séroprotection (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ pour la souche de référence un mois après l'administration des doses 1, 2 et 3 : <u>H44/76</u> Dose 1 : 84 % (IC à 95 % : 64 %, 95 %) Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 92 %, 100 %) Dose 3 : 97 % (IC à 95 % : 87 %, 100 %) <u>N5/99</u> Dose 1 : 88 % (IC à 95 % : 69 %, 97 %) Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 92 %, 100 %) Dose 3 : 100 % (IC à 95 % : 91 %, 100 %) <u>NZ98/254</u> Dose 1 : 80 % (IC à 95 % : 59 %, 93 %) Dose 2 : 91 % (IC à 95 % : 79 %, 98 %) Dose 3 : 92 % (IC à 95 % : 79 %, 98 %) Séroconversion (selon le protocole) – Pourcentage de sujets présentant une hausse de 4 fois les titres d'ABSh contre la souche de référence un mois après l'administration des doses 1, 2 et 3, comparativement à la ligne de référence : <u>H44/76</u> Dose 1 : 80 % (IC à 95 % : 59 %, 93 %) Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 92 %, 100 %) Dose 3 : 92 % (IC à 95 % : 79 %, 98 %) <u>N5/99</u> Dose 1 : 64 % (IC à 95 % : 43 %, 82 %) Dose 2 : 100 % (IC à 95 % : 92 %, 100 %) Dose 3 : 100 % (IC à 95 % : 91 %, 100 %) <u>NZ98/254</u>	Niveau II-1 Passable

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des adultes âgés de 18 à 55 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>Dose 1 : 68 % (IC à 95 % : 46 %, 85 %)</p> <p>Dose 2 : 78 % (IC à 95 % : 64 %, 89 %)</p> <p>Dose 3 : 69 % (IC à 95 % : 52 %, 83 %)</p> <p>TMG d'ABSh (selon le protocole) pour la souche de référence un mois après l'administration des doses 1, 2 et 3 :</p> <p><u>H44/76</u></p> <p>Dose 1 : 33 (IC à 95 % : 15, 72)</p> <p>Dose 2 : 93 (IC à 95 % : 71, 121)</p> <p>Dose 3 : 95 (IC à 95 % : 68, 131)</p> <p><u>N5/99</u></p> <p>Dose 1 : 29 (IC à 95 % : 14, 60)</p> <p>Dose 2 : 144 (IC à 95 % : 108, 193)</p> <p>Dose 3 : 269 (IC à 95 % : 205, 354)</p> <p><u>NZ98/254</u></p> <p>Dose 1 : 23 (IC à 95 % : 11, 49)</p> <p>Dose 2 : 32 (IC à 95 % : 21, 48)</p> <p>Dose 3 : 30 (IC à 95 % : 18, 50)</p>	
Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E et Borrow R. <i>Safety and immunogenicity of a four component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine (Menveo) in UK</i>	4CMenB Vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque des sérogroupes A, C, Y et W-135 (Menveo ^{MD} , Novartis)	Essai en phase II Étude non comparative R.-U. NCT00962624 Critères d'évaluation : Proportions de sujets présentant des titres d'ABSh > 4 contre les	N = 38 Des participants adultes en santé, employés de laboratoire de santé publique, âgés de 23 à 55 ans, ont reçu le vaccin dès la première visite; 7 ont quitté l'étude. Le vaccin 4CMenB a été administré à	<p>Séroprotection – Proportion des sujets présentant des titres d'ASBh > 4 contre les souches cibles du méningocoque du séro groupe B avant la vaccination, 3 mois après la première dose, 3 mois après la deuxième dose et 1 mois après la troisième dose :</p> <p><u>44/76-SL</u></p> <p>Avant la dose 1 : 33/38 (87 %)</p> <p>Dose 1 : 32/32 (100 %)</p> <p>Dose 2 : 32/32 (100 %)</p> <p>Dose 3 : 28/28 (100 %)</p> <p><u>NZ 98/254</u></p> <p>Avant la dose 1 : 27/38 (71 %)</p>	Niveau II-1 S.O. (affiche)

Éléments probants relatifs à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB administré à des adultes âgés de 18 à 55 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
laboratory workers with potential occupational exposure to meningococci. 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); Wurzburg, Allemagne; 9-14 sept. 2012.		souches cibles du méningocoque du sérotype B (par visite) TMG d'ABSh (avec IC à 95 %) contre les souches cibles du méningocoque du sérotype B	des points temporels de 0, 3 et 6 mois. Des échantillons de sang ont été prélevés lors des mêmes visites et à des points temporels de 2 et 7 mois (total de cinq visites). Menveo ^{MD} a été administré de manière concomitante à 0 mois.	<p>Dose 1 : 32/32 (100 %) Dose 2 : 31/32 (97 %) Dose 3 : 30/30 (100 %)</p> <p><u>5/99</u> Avant la dose 1 : 27/38 (71 %) Dose 1 : 32/32 (100 %) Dose 2 : 32/32 (100 %) Dose 3 : 30/30 (100 %)</p> <p>TMG d'ASBh (IC à 95 %) par rapport aux souches cibles du méningocoque du sérotype B (extrapolation des chiffres)</p> <p><u>44/76-SL</u> Avant la dose 1 : 16 (IC à 95 % : 10, 30) Dose 1 : 192 (IC à 95 % : 116, 348) Dose 2 : 120 (IC à 95 % : 64, 245) Dose 3 : 260 (IC à 95 % : 192, 384)</p> <p><u>NZ 98/254</u> Avant la dose 1 : 8 (IC à 95 % : 5, 16) Dose 1 : 256 (IC à 95 % : 128, 518) Dose 2 : 128 (IC à 95 % : 64, 265) Dose 3 : 256 (IC à 95 % : 130, 512)</p> <p><u>5/99</u> Avant la dose 1 : 8 (IC à 95 % : 14, 16) Dose 1 : 348 (IC à 95 % : 614, 1 220) Dose 2 : 192 (IC à 95 % : 85, 384) Dose 3 : 896 (IC à 95 % : 512, 1 536)</p>	

Tableau 5 : Résumé des données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holl A <i>et al.</i> Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. <i>Clinical infectious diseases</i> : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010 11;51(10):1127-1137.	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DPTPHib (Pediace ^{MD} , Sanofi Pasteur) à l'âge de 2, 3 et 4 mois, vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevna ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) à l'âge de 2, 4 et 13 mois, vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C (Menjugate ^{MD} , Novartis) à l'âge de 3 et 5 mois, vaccin conjugué MenC-Hib (Menitorix ^{MD} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois, et vaccin ROR (Priorix ^{MC} ,	Phase II ECR Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique R.-U. NCT00381615 <u>Critères d'évaluation</u> : Réactions locales et générales, température axillaire, usage de tout médicament, soins médicaux et autres effets indésirables consignés quotidiennement pendant 7 jours après chaque vaccination; données additionnelles sur les effets indésirables consignées jusqu'à	N = 147 participants; n = 46 ont reçu le vaccin 4CMenB selon le calendrier de vaccination des nourrissons. Nourrissons en santé âgés de 2 mois Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 46 nourrissons, âge moyen de 61,0 jours, 54 % de sexe masculin)	Réactogénicité locale – Pourcentage de sujets : <u>Sensibilité</u> (Réaction grave définie comme suit : un enfant qui pleure de douleur en bougeant le membre ayant reçu l'injection) toute, 36,3 %; grave, 8,1 % (toutes les doses*) toute, 48,5 %; grave, 10,5 % (quatrième dose) <u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre ≥ 50 mm) toute, 91,4 %; grave, 0,0 % (toutes les doses*) toute, 96,0 %; grave, 0,0 % (quatrième dose) <u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre ≥ 50 mm) toute, 53,6 %; grave, 0,0 % (toutes les doses*) toute, 70,5 %; grave, 0,0 % (quatrième dose) Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets : <u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> 25,5 % (toutes les doses*) <u>Somnolence</u> 22,9 % (toutes les doses*) 64,0 % (première dose) <u>Vomissements</u> 8,0 % (toutes les doses*) <u>Diarrhée</u> 9,5 % (toutes les doses*) <u>Irritabilité</u> 68,3 % (toutes les doses*)	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
	GlaxoSmithKline) à l'âge de 13 mois	l'âge de 18 mois		<p><u>Pleurs inhabituels</u> 16,0 % (toutes les doses*)</p> <p><u>Éruption cutanée</u> 11,4 % (toutes les doses*)</p> <p><u>Fièvre ≥ 38 °C</u> 9,2 % (toutes les doses*) 18,0 % (première dose)</p> <p>*Calcul effectué par les auteurs de l'examen</p> <p>Effets indésirables graves : De l'avis des chercheurs, aucun n'est attribuable au vaccin 4CMenB ou à ceux administrés systématiquement.</p>	
<p>Snapé MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B <i>et al.</i> Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010 11;29(11): e71-e79.</p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p> <p>Autres vaccins pour nourrissons : VCMC-Hib (Menitorix^{MD}, GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois administré dans la cuisse opposée au vaccin à l'étude</p>	<p>Phase II ECR Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre</p> <p>R.-U.</p> <p>NCT00433914</p> <p><u>Critères d'évaluation :</u> Innocuité et tolérabilité du vaccin 4CMenB (période d'étude complète) : température</p>	<p>N = 60 participants; n = 30 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Nourrissons en santé âgés de 6 à 8 mois</p> <p>Administration du vaccin 4CMenB à l'âge de 6 à 8 mois, 60 jours plus tard, puis à l'âge de 12 mois en même temps que des vaccins systématiques; n = 30 (âge moyen de 7,1 mois; 40,0 %</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* : <u>Sensibilité</u> (Réaction grave définie par une douleur en bougeant la jambe) toute, 35,3 %; grave, 4,7 % <u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 100 mm) toute, 90,6 %; grave, 1,2 % <u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 100 mm) toute, 61,2 %; grave, 0,0 %</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* : <u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 23,5 % <u>Somnolence</u> : 27,1 % <u>Vomissements</u> : 10,6 % <u>Diarrhée</u> : 12,9 %</p>	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		<p>axillaire, réactions locales et générales 7 jours après chaque vaccination, prise d'analgésiques et d'antipyrétiques ainsi qu'effets indésirables nécessitant une consultation médicale mesurés dans les 30 jours suivant l'administration du vaccin à l'étude et 6 mois après l'étude finale.</p> <p>Les données sur l'innocuité du vaccin ont été rapportées de manière descriptive, comprenant celles qui portaient sur les sujets ayant reçu au moins une dose.</p>	de sexe masculin)	<p><u>Irritabilité</u> : 57,6 % <u>Pleurs inhabituels</u> : 14,1 % <u>Éruption cutanée</u> : 12,9 % <u>Fièvre > 38 °C</u> (température axillaire) : 8,2 % (toutes les doses*) 10,0 % (première dose)</p> <p>*Calcul effectué par les auteurs de l'examen</p> <p>Effets indésirables graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (n = 1) : définie comme étant une température axillaire à > 39,5 °C, suivant la troisième dose du vaccin 4CMenB. • Cas de convulsion fébrile associée à l'amygdalite (n = 1) survenu cinq jours après l'administration de la troisième dose du vaccin 4CMenB, mais non attribuable au vaccin selon les chercheurs de l'étude. 	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Prymula R, Esposito S, Kittel C, Kohl I, Toneatto D et Dull P. <i>Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations</i>. Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.</p> <p>Données en dossier à Novartis</p>	<p>4CMenB</p> <p>Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-VPI-HVB-Hib (Infanrix hexa^{MD}, GlaxoSmithKline) et vaccin heptavalent contre le pneumocoque (Prevnar^{MD}, Wyeth Pharmaceuticals)</p> <p>Paracétamol : de 10 à 15 mg/kg par dose</p>	<p>Phase II ECR</p> <p>Groupes parallèles Insu (cette information n'est pas claire)</p> <p>Multicentrique</p> <p>Argentine, Chili, République tchèque, Hongrie, Italie</p> <p>NCT00937521</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Température rectale mesurée pendant 7 jours après la vaccination.</p>	<p>N de participants incertain; n = 367 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Nourrissons en santé âgés de 2 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 184)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons et de trois doses de paracétamol prophylactique (une dose avant la vaccination et deux autres 4 et 6 heures après) [n = 183 nourrissons]</p>	<p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* :</p> <p><u>Fièvre (température ≥ 38,5 °C)</u></p> <p><i>Sans paracétamol</i> : 43,3 % (toutes les doses) 51,0 % (première dose)</p> <p><i>Avec paracétamol</i> : 18,3 % (toutes les doses) 25,0 % (première dose)</p> <p><u>Fièvre (température ≥ 39,5 °C)</u></p> <p><i>Sans paracétamol</i> : 4,0 % (toutes les doses) 5,0 % (première dose)</p> <p><i>Avec paracétamol</i> : 1,0 % (toutes les doses) 1,0 % (première dose)</p> <p>*Calcul effectué par les auteurs de l'examen</p>	<p>Niveau I</p> <p>S.O. (affiche)</p>

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S <i>et al.</i> Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 8 févr. 2012;307(6):573-582.	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-HBV-VPI-Hib (Infanrix hexa ^{MD} , GlaxoSmithKline) et vaccin heptavalent contre le pneumocoque glycoconjugué (Prenar ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) 0,5 ml IM, cuisse opposée au vaccin de l'étude	Phase IIB ECR Groupes parallèles Ouverte Multicentrique Belgique, République tchèque, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni NCT00721396 <u>Critères d'évaluation</u> : Innocuité et tolérabilité de 3 doses du vaccin 4CMenB administrées en même temps que les vaccins systématiques (à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou à 2, 3 et 4 mois) ou seules (à l'âge de 2, 4 et 6 mois); particulièrement : réactions locales et générales, température	N = 1 885 participants; n = 1 571 ont reçu le vaccin 4CMenB Nourrissons en santé âgés de 2 mois Groupe concomitant : Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 622 nourrissons, dont n = de 602 à 624 dans l'analyse. Groupe séparé : Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons administrés à l'âge de 3, 5 et 7 mois	Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* : <u>Douleur</u> (Réaction grave définie par un enfant qui a pleuré en bougeant ou non le membre) <i>Concomitant</i> : toute, 60,9 %; grave, 14,2 % <i>Séparé</i> : toute, 55,0 %; grave, 9,4 % <i>Accélééré</i> : toute, 61,8 %; grave, 13,8 % <i>Systématique</i> : toute, 34,5 %; grave, 1,8 % <u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 100 mm) <i>Concomitant</i> : toute, 66,0 %; grave, 0,0 % <i>Séparé</i> : toute, 66,6 %; grave, 0,0 % <i>Accélééré</i> : toute, 67,2 %; grave, 0,0 % <i>Systématique</i> : toute, 51,8 %; grave, 10,0 % (toutes les doses) toute, 51,0 %; grave, 30,0 % (troisième dose) <u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 100 mm) <i>Concomitant</i> : toute, 49,6 %; grave, 0,0 % <i>Séparé</i> : toute, 51,9 %; grave, 0,0 % <i>Accélééré</i> : toute, 51,8 %; grave, 0,0 % <i>Systématique</i> : toute, 33,4 %; grave, 0,0 % <u>Œdème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 100 mm) <i>Concomitant</i> : toute, 28,0 %; grave, 0,0 % <i>Séparé</i> : toute, 29,4 %; grave, 0,05 % <i>Accélééré</i> : toute, 28,9 %; grave, 0,0 % <i>Systématique</i> : toute, 24,8 %; grave, 0,0 % Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* :	Niveau I Passable

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		<p>axillaire et effets indésirables, pendant 7 jours suivant chaque vaccination, avec suivi sur l'innocuité 6 mois après la dernière dose du vaccin 4CMenB ou à l'âge de 10 mois dans un groupe témoin</p> <p>Tous les sujets qui avaient reçu au moins une dose du vaccin et fourni des données d'innocuité après la ligne de référence ont été inclus dans l'analyse.</p>	<p>(n = 632 nourrissons, dont n = de 601 à 626 dans l'analyse)</p> <p>Groupe à calendrier <i>accéléré</i> : Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 317 nourrissons, dont n = de 310 à 317 dans l'analyse)</p> <p>Groupe de vaccination <i>systématique</i> : Vaccins systématiques administrés séparément à l'âge de 2, 3 et 4 mois (n = 314 nourrissons, dont n = de 304 à 311 dans l'analyse)</p>	<p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> (Réaction grave définie par deux repas sautés) <i>Concomitant</i> : toute, 51,3 %; grave, 4,0 % <i>Séparé</i> : toute, 37,8 %; grave, 2,2 % <i>Accéléré</i> : toute, 52,9 %; grave, 3,9 % <i>Systématique</i> : toute, 29,1 %; grave, 1,7 %</p> <p><u>Somnolence</u> (Réaction grave définie par un état de sommeil la plupart du temps avec difficulté d'éveil) <i>Concomitant</i> : toute, 62,0 %; grave, 3,4 % <i>Séparé</i> : toute, 48,9 %; grave, 2,5 % <i>Accéléré</i> : toute, 66,1 %; grave, 3,4 % <i>Systématique</i> : toute, 48,7 %; grave, 1,8 %</p> <p><u>Vomissements</u> (Réaction grave définie par plusieurs épisodes de vomissement et incapacité de retenir de la nourriture pendant une période prolongée) <i>Concomitant</i> : toute, 15,9 %; grave, 0,9 % <i>Séparé</i> : toute, 11,0 %; grave, 0,3 % <i>Accéléré</i> : toute, 15,1 %; grave, 0,4 % <i>Systématique</i> : toute, 12,8 %; grave, 0,2 %</p> <p><u>Diarrhée</u> (Réaction grave définie par plus de 6 selles liquides sans aucune consistance solide) <i>Concomitant</i> : toute, 22,3 %; grave, 1,3 % <i>Séparé</i> : toute, 17,8 %; grave, 0,7 % <i>Accéléré</i> : toute, 22,5 %; grave, 0,6 % <i>Systématique</i> : toute, 20,1 %; grave, 0,9 %</p> <p><u>Irritabilité</u> (Réaction grave définie par l'incapacité de consoler le sujet) <i>Concomitant</i> : toute, 72,8 %; grave, 9,7 % <i>Séparé</i> : toute, 59,1 %; grave, 5,7 % <i>Accéléré</i> : toute, 73,5 %; grave, 7,9 % <i>Systématique</i> : toute, 51,6 %; grave, 3,6 %</p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p><u>Pleurs inhabituels</u> (Réaction grave définie par des cris perçants anormaux, différents des pleurs habituels d'un enfant, qui persistent pendant ≥ 3 heures)</p> <p><i>Concomitant</i> : toute, 63,3 %; grave, 7,8 % <i>Séparé</i> : toute, 48,3 %; grave, 4,0 % <i>Accéléré</i> : toute, 64,7 %; grave, 6,5 % <i>Systématique</i> : toute, 37,0 %; grave, 3,3 %</p> <p><u>Éruption cutanée</u> (Réaction grave définie par une éruption urticarienne)</p> <p><i>Concomitant</i> : toute, 5,4 %; grave, 0,7 % <i>Séparé</i> : toute, 5,0 %; grave, 1,4 % <i>Accéléré</i> : toute, 5,0 %; grave, 0,6 % <i>Systématique</i> : toute, 4,6 %; grave, 1,5 %</p> <p><u>Fièvre ≥ 38 °C</u></p> <p><i>Concomitant</i> : 57,8 % (toutes les doses*); 61,0 % (première dose) <i>Séparé</i> : 35,0 % (toutes les doses*); 38,0 % (première dose) <i>Accéléré</i> : 53,4 % (toutes les doses*); 58,0 % (première dose) <i>Systématique</i> : 29,8 % (toutes les doses*); 31,0 % (première dose)</p> <p><u>Fièvre ≥ 39 °C</u></p> <p><i>Concomitant</i> : 12,0 % (toutes les doses*); 12,0 % (première dose) <i>Séparé</i> : 6,0 % (toutes les doses*); 7,0 % (première dose) <i>Accéléré</i> : 9,5 % (toutes les doses*); 11,0 % (première dose) <i>Systématique</i> :</p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>3,3 % (toutes les doses*); 4,0 % (première dose) *Calcul effectué par les auteurs de l'examen</p> <p>Effets indésirables graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre exigeant des soins médicaux (n = 6) : tous les cas sont apparus dans les 2 jours de l'administration du vaccin 4CMenB; ils sont possiblement attribuables au vaccin à l'étude. • Crise convulsive (n = 3) : deux cas sont survenus à la suite de la vaccination systématique dans le groupe <i>séparé</i> et du calendrier <i>accélééré</i>; ils y sont possiblement attribuables; un cas est survenu à la suite de l'administration du vaccin 4CMenB dans le groupe <i>séparé</i>; il y est possiblement attribuable. • Convulsion fébrile (n = 1) : le cas est apparu 2 jours après l'administration de la deuxième dose du vaccin 4CMenB dans le groupe <i>séparé</i>; il y est possiblement lié. • Épisode hypotonique-hyporéactif (n = 2) : un cas est apparu dans les 12 heures suivant l'administration concomitante du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques; il est possiblement attribuable au premier; un cas est apparu dans les 6 heures suivant l'administration de vaccins systématiques dans le groupe <i>séparé</i>; il y est possiblement attribuable. • Maladie de Kawasaki (n = 2) : un cas a été considéré comme étant possiblement attribuable au vaccin 4CMenB par un panel d'experts indépendants. • Méningite à liquide clair (n = 1) : le cas est apparu à la suite de la vaccination simultanée et il est possiblement attribuable au vaccin à l'étude 	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>ou aux vaccins systématiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dystrophie rétinienne (que l'on croit être congénitale) (n = 1) : le cas est apparu à la suite de la vaccination simultanée et il est possiblement attribuable au vaccin à l'étude ou aux vaccins systématiques. Synovite transitoire de la hanche droite (n = 1) : le cas est apparu à la suite de la vaccination simultanée et il est possiblement attribuable au vaccin à l'étude ou aux vaccins systématiques. Perte auditive transitoire (notée par un parent) (n = 1) : le cas est apparu à la suite de la vaccination simultanée et il est possiblement attribuable au vaccin à l'étude ou aux vaccins systématiques. Apnée transitoire (n = 1) : le cas est apparu à la suite de la vaccination simultanée et il est possiblement attribuable au vaccin à l'étude ou aux vaccins systématiques. <p><u>Retrait de l'étude en raison d'effets indésirables graves</u> (par groupe de population participant à une analyse selon l'intention de traiter modifiée) : n = 4 dans le groupe <i>concomitant</i>, n = 7 dans le groupe <i>séparé</i>, n = 2 dans le groupe à calendrier <i>accélééré</i> et aucun dans le groupe <i>systématique</i>.</p>	
Esposito S, Vesikari T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D et Dull PM. <i>Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal</i>	4CMenB Autres vaccins pour nourrissons : DCaT-HBV-VPI-Hib (Infanrix hexa ^{MD} ,	Phase III ECR Groupes parallèles Cohortes ouvertes et à l'insu de l'observateur Multicentrique	N = 3 630 participants; n = 2 459 ont reçu le vaccin 4CMenB dans des cohortes où l'innocuité était mesurée.	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, dans la cohorte à l'insu de l'observateur, toutes doses combinées (réaction grave non définie) :</p> <p><u>Sensibilité</u> <i>4CMenB</i> : toute, 86,0 %; grave, 14,0 % <i>Menjugate</i> : toute, 55,0 %; grave, 3,5 % <u>Érythème</u> <i>4CMenB</i> : toute, 77,75 %; grave, 0,0 %</p>	Niveau I Bon

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial</i>. Poster session presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 11-16 sept. 2010; Banff, AB, Canada.</p> <p>Données en dossier à Novartis</p> <p>Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P et Kimura A, for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multi-component, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with</p>	<p>GlaxoSmithKline) et vaccin heptavalent contre le pneumocoque glycoconjugué (Prenvar^{MD}, Pfizer)</p>	<p>Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie</p> <p>NCT00657709</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Réactions locales et générales sollicitées, fièvre exigeant des soins médicaux entre le premier et le septième jour suivant la vaccination; effets indésirables évalués tout au long de l'étude et les nourrissons suivis jusqu'à l'âge de 12 mois.</p> <p>Tous les sujets recevant au moins une dose du vaccin et fournissant des données d'innocuité après la ligne de référence ont été inclus dans</p>	<p>Nourrissons en santé âgés de 2 mois</p> <p>Lot 1 du vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600, cohorte ouverte, n = 200, cohorte à l'insu de l'observateur).</p> <p>Lot 2 du vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600, cohorte ouverte, n = 200, cohorte à l'insu de l'observateur).</p> <p>Lot 3 du vaccin 4CMenB administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même</p>	<p><i>Menjugate</i> : toute, 55,0 %; grave, 0,0 %</p> <p><u>Induration</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 77,75 %; grave, 0,0 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 47,0 %; grave, 0,0 %</p> <p><u>Cédème</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 36,0 %; grave, 0,0 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 19,0 %; grave, 0,0 %</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets, dans la cohorte à l'insu de l'observateur, toutes doses combinées (réaction grave non définie) :</p> <p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 75,0 %; grave, 5,0 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 53,5 %; grave, 1,5 %</p> <p><u>Somnolence</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 87,75 %; grave, 5,0 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 75,0 %; grave, 5,0 %</p> <p><u>Vomissements</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 27,5 %; grave, 2,0 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 23,0 %; grave, 2,0 %</p> <p><u>Diarrhée</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 42,25 %; grave, 2 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 34,5 %; grave, 2,0 %</p> <p><u>Irritabilité</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 90,0 %; grave, 7,25 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 78,5 %; grave, 4,5 %</p> <p><u>Pleurs inhabituels</u></p> <p><i>4CMenB</i> : toute, 91,0 %; grave, 7,75 %</p> <p><i>Menjugate</i> : toute, 75,0 %; grave, 5,0 %</p> <p><u>Éruption cutanée</u></p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
routine infant and child vaccines: results of two randomised trials. <i>The Lancet</i> ; publication en ligne – 14 janv. 2013.		l'analyse d'innocuité et de tolérabilité.	<p>temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600, cohorte ouverte, n = 200, cohorte à l'insu de l'observateur).</p> <p>Vaccins systématiques administrés seulement à l'âge de 2, 4 et 6 mois (n = 600, cohorte ouverte).</p> <p>Vaccin Menjugate^{MD} administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 600, cohorte à l'insu de l'observateur).</p>	<p>4CMenB : toute, 10,0 %; grave, 2,0 % Menjugate : toute, 9,25 %; grave, 1,0 % Fièvre – Pourcentage de sujets des cohortes ouvertes et à l'insu de l'observateur combinées : <u>Température de 38,5 °C à < 39 °C</u> 4CMenB, toutes les doses combinées* : 0,0 % (30 minutes); 22,6 % (6 heures); 15,6 % (jour 2); 1,5 % (jour 3); 0,7 % (jour 4) Dose 1 – 4CMenB : 0,0 % (30 minutes); 24,75 % (6 heures); 11,0 % (jour 2); 0,0 % (jour 3); 0,0 % (jour 4) Dose 2 – 4CMenB : 0,0 % (30 minutes); 24,0 % (6 heures); 20,0 % (jour 2); 2,0 % (jour 3); 1,0 % (jour 4)</p> <p><u>Température de 39 °C à < 39,5 °C</u> 4CMenB, toutes les doses combinées* : 0,0 % (30 minutes); 10,5 % (6 heures); 4,5 % (jour 2); 0,3 % (jour 3); 0,2 % (jour 4) Dose 1 – 4CMenB : 0,0 % (30 minutes); 12,00 % (6 heures); 2,5 % (jour 2); 0,0 % (jour 3); 0,0 % (jour 4)</p> <p><u>Température de 39,5 °C à < 45 °C</u> 4CMenB, toutes les doses combinées* : 0,0 % (30 minutes); 3,8 % (6 heures); 1,0 % (jour 2); 0,0 % (jour 3); 0,0 % (jour 4) Dose 1 – 4CMenB : 0,0 % (30 minutes); 4,0 % (6 heures); 1,0 % (jour 2); 0,0 % (jour 3); 0,0 % (jour 4)</p> <p><u>Température ≥ 45 °C</u> 4CMenB, toutes les doses combinées* :</p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p>0,0 % (30 minutes); 0,3 % (6 heures); 0,0 % (jour 2); 0,0 % (jour 3); 0,0 % (jour 4)</p> <p>Fièvre exigeant des soins médicaux – Les parents des sujets de la cohorte ouverte étaient informés de la possibilité de fièvre par les chercheurs de l'étude.</p> <p>4CMenB (cohorte ouverte) : 0,5 % (toutes les doses combinées*) 1,42 % (toute dose)</p> <p>Vaccination systématique (cohorte ouverte) : 0,7 % (toutes les doses combinées*) 1,82 % (toute dose)</p> <p>4CMenB (cohorte à l'insu de l'observateur) : 1,9 % (toutes les doses combinées*) 5,27 % (toute dose)</p> <p>Menjugate (cohorte à l'insu de l'observateur) : 0,9 % (toutes les doses combinées*) 1,99 % (troisième dose) 2,77 % (toute dose)</p> <p>*Calcul effectué par les auteurs de l'examen</p> <p>Effets indésirables graves : Les effets indésirables graves rapportés comprennent notamment : pyrexie, paralysie cérébrale, microcéphalie, irritabilité, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures, réaction au vaccin (fièvre, diarrhée, perte d'appétit, œdème au site d'injection), arthrite, convulsions et fièvre, varicelle, tremblement et crise convulsive (l'analyse et l'interprétation des données se poursuivent).</p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				< 1 % des participants ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable.	
<p>Vesikari T, Prymula R, Liese J, Kollaritsch H, Bona G, Kimura A <i>et al.</i> <i>Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, 6 months.</i> Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7–11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.</p> <p>†Données en dossier à Novartis</p> <p>Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A, for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. <i>Immunogenicity</i></p>	<p>4CMenB 0,5 ml</p> <p>RROV (Priorix-Tetra^{MD}, GlaxoSmithKline)</p>	<p>Phase III ECR (Étude de prolongation) Groupes parallèles Ouverte Multicentrique</p> <p>Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie</p> <p>NCT00847145</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Réactions locales et générales sollicitées pendant 7 jours après chaque vaccination, autres effets indésirables consignés quotidiennement pendant 28 jours; température suivie quotidiennement pendant 28 jours dans le groupe concomitant et</p>	<p>N de participants incertain; n = 1 555 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Enfants en santé âgés de 12 mois ayant déjà reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec d'autres vaccins systématiques</p> <p>Groupe concomitant : Vaccin 4CMenB (dose de rappel) administré à l'âge de 12 mois en même temps que le vaccin RROV (n = 766 enfants, âge moyen de 12,3 mois, ET de 0,5 et 52 % de sexe masculin)</p> <p>Groupe séparé : Vaccin 4CMenB (dose de rappel) administré à l'âge</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage de sujets à la suite d'une dose de rappel :</p> <p><u>Sensibilité</u> (Réaction grave définie par un enfant qui a pleuré en bougeant le membre ayant reçu l'injection) toute, 70,0 %; grave, 13,5 % (concomitant) toute, 70,0 %; grave, 14,5 % (séparé)</p> <p><u>Érythème</u> (Réaction grave non définie) toute, 65,5 %; grave, 7,0 % (concomitant) toute, 67,0 %; grave, 8,0 % (séparé)</p> <p><u>Induration</u> (Réaction grave non définie) toute, 50,0 %; grave, 5,0 % (concomitant) toute, 54,5 %; grave, 4,0 % (séparé)</p> <p><u>Cœdème</u> (Réaction grave non définie) toute, 36,0 %; grave, 7,0 % (concomitant) toute, 35,0 %; grave, 6,0 % (séparé)</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage de sujets à la suite d'une dose de rappel (réaction grave non définie) :</p> <p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> toute, 40,5 %; grave, 2,5 % (concomitant) toute, 39,5 %; grave, 2,5 % (séparé)</p> <p><u>Somnolence</u> toute, 46,5 %; grave, 1,5 % (concomitant) toute, 44,5 %; grave, 1,2 % (séparé)</p>	<p>Niveau I Bon</p>

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccines: results of two randomised trials. <i>The Lancet</i> , publication en ligne – 14 janv. 2013.		pendant 7 jours dans le groupe séparé.	de 12 mois et vaccin RROV administré à l'âge de 13 mois (n = 789 enfants, âge moyen de 12,3 mois, ET de 0,5 et 48 % de sexe masculin)	<p><u>Vomissements</u> toute, 7,5 %; grave, 1,0 % (concomitant) toute, 5,5 %; grave, 1,0 % (séparé)</p> <p><u>Diarrhée</u> toute, 25,5 %; grave, 1,5 % (concomitant) toute, 20,0 %; grave, 1,5 % (séparé)</p> <p><u>Irritabilité</u> toute, 72,5 %; grave 5,0 % (concomitant) toute, 68,0 %; grave, 3,4 % (séparé)</p> <p><u>Pleurs inhabituels</u> toute, 43,5 %; grave, 2,5 % (concomitant) toute, 37,5 %; grave, 2,5 % (séparé)</p> <p><u>Éruption cutanée</u> toute, 7,5 %; grave, 4,0 % (concomitant) toute, 7,5 %; grave, 2,5 % (séparé)</p> <p><u>Fièvre</u> ‡ 48,0 %; grave, 1,5 % (concomitant) 40,0 %; grave, 0,0 % (séparé)</p> <p>Effets indésirables graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Convulsion fébrile (n = 1) : cas survenu dans le groupe concomitant 9 jours après l'administration des vaccins RROV et 4CMenB, possiblement attribuable à la vaccination. • Pyrexie (n = 1) : cas survenu dans le groupe concomitant, possiblement attribuable à la vaccination. 	
Saroey P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H, Toneatto D, Dull PM, Kimura A et Pollard AJ. <i>Persistence of</i>	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Protéines recombinantes	Suivi de la phase II, étude ouverte, randomisée en un seul centre R.-U. NCT01027351	N = 113 participants ont été recrutés pour l'étude de suivi, dont 70 participaient à l'étude initiale et 43 n'avaient	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2</p> <p><u>Douleur</u> (Réaction grave définie par l'incapacité de bouger le membre) 92 % (grave, 20 %), 85 % (grave, 15 %)</p>	Niveau I S.O. (affiche)

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>bacterial antibody following early infant immunization with serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of pre-school booster doses. A follow on study European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</i></p> <p>Martin NG, Snape MD, Robinson H, John T, Kelly S, Toneatto D, Dull P et Pollard AJ. <i>Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naïve children.</i> European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</p>	seules (rMenB)	<p>Critères d'évaluation Réactions locales et générales consignées pendant 7 jours après la vaccination.</p> <p>Réactogénicité locale : Douleur grave définie par l'incapacité de bouger le membre. Érythème, induration et œdème graves définis par une réaction de > 50 mm de diamètre.</p> <p>Réactogénicité générale : Fièvre définie par une température de ≥ 38 °C et classée grave à ≥ 40 °C.</p> <p>La fièvre sur l'affiche de NG Martin était définie à > 38 °C et > 39 °C.</p>	<p>jamais reçu le vaccin à des fins de comparaison (groupe témoin).</p> <p><u>Groupe témoin</u> N = 43 participants ont reçu 2 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et 42 mois lors de l'étude initiale chez les enfants.</p> <p>Aux fins de la présente étude, ils ont reçu 2 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et de 42 mois.</p>	<p><u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 98 % (grave, 2 %), 90 % (grave, 6 %)</p> <p><u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 32 %, 50 %</p> <p><u>Œdème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 48 % (grave, 2 %), 63 %</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2 (signes et symptômes graves non définis)</p> <p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 36 % (grave, 2 %), 38 %</p> <p><u>Somnolence</u> : 38 %, 37 %</p> <p><u>Vomissements</u> : 2 %, 0 %</p> <p><u>Diarrhée</u> : 13 %, 2 %</p> <p><u>Irritabilité</u> : 75 % (grave, 6 %), 58 % (grave, 3 %)</p> <p><u>Céphalée</u> : 15 %, 15 % (grave, 2 %)</p> <p><u>Arthralgie</u> : 31 % (grave, 8 %), 21 % (grave, 6 %)</p> <p><u>Éruption cutanée</u> : 2 %, 5 %</p> <p>Fièvre > 38 °C : 10 %, 12 % Fièvre > 39 °C : 0 %, 4 % Fièvre > 40 °C : 0 %, 2 %</p> <p>Effets indésirables graves Un cas de lymphadénite cervicale considéré par les autres comme étant étranger au vaccin 4CMenB.</p>	

Données probantes liées à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré aux nourrissons ≤ 12 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull PM. <i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i></p> <p>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</p> <p>Martin NG, Snape MD, Robinson H, John T, Kelly S, Toneatto D, Dull P et Pollard AJ. <i>Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naïve children.</i></p> <p>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p> <p>Protéines recombinantes seules (rMenB)</p>	<p>Phase II ECR Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre</p> <p>R.-U.</p> <p>NCT01026974</p> <p>Critères d'évaluation : Réactions générales et locales Fièvre définie par une température de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et classée grave à $\geq 40^{\circ}\text{C}$ Douleur grave si elle est ressentie en bougeant la jambe; érythème, induration et œdème graves si le diamètre est de plus de 50 mm</p>	<p>Le groupe 4CMenB a reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 6, 8 et 12 mois lors de l'étude initiale. Il s'agit ici d'une prolongation de l'étude initiale.</p> <p>Groupe 4CMenB</p> <p>N = 14 participants ont reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 40 mois. Des échantillons sanguins ont été prélevés au départ (40 mois) et à 41 mois (un mois après la première dose de rappel)</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets : <u>Douleur</u> (Réaction grave définie par l'incapacité de bouger le membre) : 100 % (grave, 15 %) <u>Érythème</u> : 100 % <u>Induration</u> : 35 % <u>Œdème</u> : 44 %</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets : <u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 35 % <u>Somnolence</u> : 50 % (grave, 3 %) <u>Vomissements</u> : 21 % <u>Diarrhée</u> : 7 % <u>Irritabilité</u> : 80 % <u>Céphalée</u> : 7 % <u>Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$</u> : 7 % (toute $> 39^{\circ}\text{C}$)</p> <p>Effets indésirables graves Aucun dans ce groupe</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Findlow J., Borrow R., Snape MD., Dawson T., Holl A. <i>et al.</i> Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. <i>Clinical infectious diseases</i> : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010 11;51(10):1127-1137.	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Autres vaccins pour nourrissons : DPTPHib (Pediace) ^{MD} , Sanofi Pasteur) à l'âge de 2, 3 et 4 mois, vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevna) ^{MD} , Wyeth Pharmaceuticals) à l'âge de 2, 4 et 13 mois, vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C (Menjugate) ^{MD} , Novartis) à l'âge de 3 et 5 mois, vaccin conjugué MenC-Hib (Menitorix) ^{MD} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 12 mois, et vaccin ROR (Priorix) ^{MC} , GlaxoSmithKline) à l'âge de 13 mois	Phase II ECR Groupes parallèles Ouvverte Multicentrique R.-U. NCT00381615 <u>Critères d'évaluation</u> : Température axillaire, prise de médicaments, réactions locales et systématiques, et soins médicaux consignés 7 jours après chaque dose ainsi que données additionnelles sur les effets indésirables jusqu'au 481 ^e jour (à l'âge de 18 mois)	N = 147 participants; n = 23 ont reçu le vaccin 4CMenB Nourrissons en santé âgés de 12 mois Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 12 mois en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons (n = 23 enfants, âge moyen de 60,7 jours, de 55 à 79 jours, 74 % de sexe masculin)	Réactogénicité locale – Pourcentage de sujets à la suite d'une dose unique à 12 mois : <u>Sensibilité</u> (Réaction grave définie par un enfant qui a pleuré en bougeant le membre ayant reçu l'injection) toute, 30,0 %; grave, 13,5 % <u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre ≥ 50 mm) toute, 100,0 %; grave, 4,0 % <u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre ≥ 50 mm) toute, 83,0 %; grave, 0 % Réactogénicité générale – Pourcentage de sujets à la suite d'une dose unique à 12 mois : <u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 26,5 % <u>Somnolence</u> : 43,0 % <u>Vomissements</u> : 13,5 % <u>Diarrhée</u> : 4,5 % <u>Irritabilité</u> : 57,0 % <u>Pleurs inhabituels</u> : 17,0 % <u>Éruption cutanée</u> : 4,0 % <u>Fièvre (température axillaire > 38 °C)</u> : 17,0 % Effets indésirables graves : De l'avis des chercheurs, aucun n'est attribuable au vaccin 4CMenB ou à ceux administrés systématiquement.	Niveau I Passable

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Prymula R, Vesikari T, Esposito S, Kohl I, Ypma E, Kleinschmidt A <i>et al.</i> <i>Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) – exploration of a two-dose schedule.</i> Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.</p> <p>* Données en dossier à Novartis</p>	<p>4CMenB 0,5 ml</p> <p>RROV (Priorix-Tetra^{MD}, GlaxoSmithKline)</p>	<p>Phase III ECR (Étude de prolongation) Groupes parallèles Ouverte Multicentrique</p> <p>Autriche, République tchèque, Finlande, Allemagne, Italie</p> <p>NCT00847145</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Réactions locales et générales sollicitées ainsi que d'autres effets indésirables consignés pendant 7 jours après chaque vaccination, et les effets indésirables graves nécessitant des soins médicaux consignés tout au long de l'étude.</p>	<p>N de participants incertain; n = 402 ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Nourrissons en santé âgés de 12 mois</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 12 et de 14 mois (dose 1 et dose 2) et vaccin RROV administré à l'âge de 12 mois (n = 117 enfants, âge moyen de 12,3 mois, ET de 0,5 et 53 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à l'âge de 13 et de 15 mois (doses 1 et 2) et vaccin RROV administré à l'âge de 12 mois (n = 285 enfants, âge moyen de 12,3 mois, ET de 0,5 et 54 % de sexe masculin)</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage de sujets à la suite des première et deuxième doses :</p> <p><u>Sensibilité</u> (Réaction grave définie par un enfant qui a pleuré en bougeant le membre ayant reçu l'injection) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 57,0 %; grave, 10,0 % (première dose) toute, 67,0 %; grave, 18,5 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 56,0 %; grave, 10,0 % (première dose) toute, 66,0 %; grave, 16,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Érythème</u> (Réaction grave non définie) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 70,0 %; grave, 2,0 % (première dose) toute, 60,0 %; grave, 2,5 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 62,25 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 57,5 %; grave, 3,5 % (deuxième dose)</p> <p><u>Induration</u> (Réaction grave non définie) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 52,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 48,0 %; grave, 1,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 40,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 42,0 %; grave 1,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Cœdème</u> (Réaction grave non définie) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i></p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		<p>Tous les sujets ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité, à l'exception d'un seul (ayant reçu le vaccin 4CMenB à l'âge de 13 et de 15 mois et le vaccin RROV à l'âge de 12 mois), qui a quitté l'étude après l'administration de son premier vaccin RROV.</p> <p>La température a été analysée du 1^{er} au 4^e jour, après chaque dose du vaccin 4CMenB, et du 5^e au 28^e jour après chaque administration du vaccin RROV.</p>		<p>toute, 31,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 29,0 %; grave, 1,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 29,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 31,0 %; grave, 3,0 % (deuxième dose)</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage de sujets à la suite des première et deuxième doses (réaction grave non définie) :</p> <p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 38,0 %; grave, 0,0 % (première dose) toute, 34,5 %; grave, 3,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 34,5 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 31,0 %; grave, 2,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Somnolence</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 47,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 40,5 %; grave 1,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 39,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 38,5 %; grave, 1,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Vomissements</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 2,0 %; grave, 0,0 % (première dose) toute, 3,0 %; grave 1,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 5,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 3,0 %; grave 0,0 % (deuxième dose)</p>	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p><u>Diarrhée</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 29,0 %; grave, 0,0 % (première dose) toute, 20,5 %; grave 0,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 15,5 %; grave, 0,0 % (première dose) toute, 14,5 %; grave 0,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Irritabilité</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 70,0 %; grave, 3,0 % (première dose) toute, 62,5 %; grave, 3,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 60,0 %; grave, 2,0 % (première dose) toute, 56,5 %; grave, 3,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Pleurs inhabituels</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 37,0 %; grave, 2,0 % (première dose) toute, 35,5 %; grave, 3,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 28,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 26,0 %; grave 1,0 % (deuxième dose)</p> <p><u>Éruption cutanée</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> toute, 8,0 %; grave, 1,0 % (première dose) toute, 5,0 %; grave, 2,0 % (deuxième dose) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> toute, 5,0 %; grave, 2,0 % (première dose) toute, 4,0 %; grave 1,0 % (deuxième dose)</p>	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin 4CMenB administré à des enfants âgés de 12 à 24 mois

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
				<p><u>Fièvre</u> <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois)</i> ‡ 43 %; grave, 0,0 % (la dose n'est pas claire) <i>Vaccin 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois)</i> ‡ 35 %; grave, 0,0 % (la dose n'est pas claire)</p> <p><u>Fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$)</u> <i>Vaccins 4CMenB (sujets âgés de 12 et de 14 mois) et RROV (de 12 mois)</i> 37,0 % (dose 1, jours 1 à 4) 44,0 % (dose 1, jours 5 à 28) 40,0 % (dose 2, jours 1 à 4) <i>Vaccins 4CMenB (sujets âgés de 13 et de 15 mois) et RROV (de 12 mois)</i> 35,5 % (dose 1, jours 1 à 4) 34,5 % (dose 2, jours 1 à 4) 8,0 % (RROV, jours 1 à 4) 53,0 % (RROV, jours 5 à 28)</p> <p>Effets indésirables graves Aucun sujet ne s'est retiré en raison d'effets indésirables graves associés au vaccin; un sujet s'est retiré après la première dose du vaccin 4CMenB (administré à 13 mois) avec un diagnostic d'asthme.</p>	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Saroy P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Wang H, Toneatto D, Dull PM, Kimura A et Pollard AJ. <i>Persistence of bacterial antibody following early infant immunization with serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of pre-school booster doses.</i> A follow on study European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</p> <p>Martin NG, Snape MD, Robinson H, John T, Kelly S, Toneatto D, Dull P et Pollard AJ. <i>Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40</i></p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, cuisse</p> <p>Protéines recombinantes seules (rMenB)</p>	<p>Suivi de la phase II, étude ouverte, randomisée en un seul centre R.-U.</p> <p>NCT01027351</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> Réactions locales et générales consignées pendant 7 jours après la vaccination.</p> <p>Réactogénicité locale : Douleur grave définie par l'incapacité de bouger le membre. Érythème, induration et œdème graves définis par une réaction de > 50 mm de diamètre.</p> <p>Réactogénicité générale : Fièvre définie par une</p>	<p>N = 113 participants ont été recrutés pour l'étude de suivi, dont 70 participaient à l'étude initiale et 43 n'avaient jamais reçu le vaccin à des fins de comparaison (groupe témoin).</p> <p><u>Groupe témoin</u> N = 43 participants ont reçu 2 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et 42 mois lors de l'étude initiale chez les enfants.</p> <p>Aux fins de la présente étude, ils ont reçu 2 doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et de 42 mois.</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2</p> <p><u>Douleur</u> (Réaction grave définie par l'incapacité de bouger le membre) 92 % (grave, 20 %), 85 % (grave, 15 %)</p> <p><u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 98 % (grave, 2 %), 90 % (grave, 6 %)</p> <p><u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 32 %, 50 %</p> <p><u>Œdème</u> (Réaction grave définie par un diamètre > 50 mm) 48 % (grave, 2 %), 63 %</p> <p>Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2 (signes et symptômes graves non définis)</p> <p><u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 36 % (grave, 2 %), 38 %</p> <p><u>Somnolence</u> : 38 %, 37 %</p> <p><u>Vomissements</u> : 2 %, 0 %</p> <p><u>Diarrhée</u> : 13 %, 2 %</p> <p><u>Irritabilité</u> : 75 % (grave, 6 %), 58 % (grave, 3 %)</p> <p><u>Céphalée</u> : 15 %, 15 % (grave, 2 %)</p> <p><u>Arthralgie</u> : 31 % (grave, 8 %), 21 % (grave, 6 %)</p> <p><u>Éruption cutanée</u> : 2 %, 5 %</p>	<p>Niveau I S.O. (affiche)</p>

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<i>months of age to primed and vaccine naïve children.</i> European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.		température de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et classée grave à $\geq 40^{\circ}\text{C}$. La fièvre sur l'affiche de NG Martin était définie à $> 38^{\circ}\text{C}$ et $> 39^{\circ}\text{C}$.		Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$: 10 %, 12 % Fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$: 0 %, 4 % Fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$: 0 %, 2 % Effets indésirables graves Un cas de lymphadénite cervicale considéré par les autres comme étant étranger au vaccin 4CMenB.	
Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, Gossger N, Toneatto D, Kittel C, Kimura A et Dull PM. <i>Bacterial antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, 12 months in 40 month old children.</i> European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce. Martin NG, Snape MD, Robinson H, John T, Kelly S, Toneatto D, Dull P et Pollard AJ. <i>Reactogenicity and safety of investigational</i>	4CMenB 0,5 ml IM, cuisse Protéines recombinantes seules (rMenB)	Phase II ECR Groupes parallèles Simple insu (parent ou tuteur) Un seul centre R.-U. NCT01026974 Critères d'évaluation : Réactions générales et locales consignées pendant 7 jours après la vaccination. Fièvre définie par une température de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et classée grave à $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Douleur grave si	<u>Groupe témoin</u> N = 41 enfants n'ayant pas reçu le vaccin contre le méningocoque du séro groupe B d'âge correspondant ont servi de groupe témoin et ont reçu 2 doses du vaccin 4CMenB à environ 60 jours d'intervalle (au départ et à l'âge de 42 mois). Des échantillons sanguins ont été prélevés au départ et 30 jours après chaque vaccination.	Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2 <u>Douleur</u> (Réaction grave définie par l'incapacité de bouger le membre) 90 % (grave, 6 %), 100 % (grave, 5 %) <u>Érythème</u> (Réaction grave définie par un diamètre $> 50\text{ mm}$) 92 %, 100 % (grave, 2 %) <u>Induration</u> (Réaction grave définie par un diamètre $> 50\text{ mm}$) 41 %, 50 % <u>Œdème</u> (Réaction grave définie par un diamètre $> 50\text{ mm}$) 28 %, 41 % Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets : dose 1, dose 2 (signes et symptômes graves non définis) <u>Changement dans les habitudes alimentaires</u> : 34 % (grave, 2 %) 38 % (grave, 3 %) <u>Somnolence</u> : 52 % (grave, 7 %), 45 % (grave, 7 %) <u>Vomissements</u> : 2 %, 10 % <u>Diarrhée</u> : 6 %, 5 % <u>Irritabilité</u> : 59 %, 68 % (grave, 4 %) <u>Céphalée</u> : 9 %, 10 %	Niveau I S.O. (affiche)

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des enfants âgés de 2 à 10 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p><i>serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naïve children.</i></p> <p>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 8-12 mai 2012, Thessaloniki, Grèce.</p>		<p>elle est ressentie au mouvement de la jambe; érythème, induration et œdème graves si le diamètre est de plus de 50 mm.</p>		<p><u>Fièvre</u> : 18 % (grave, 2 %), 10 %</p> <p>Effets indésirables graves</p> <p>Un cas de méningo-encéphalite considéré comme étant étranger au vaccin à l'étude.</p> <p>Une convulsion fébrile 8 heures après l'administration de la deuxième dose du vaccin 4CMenB (fièvre à 39,3 °C), sans séquelles, mais considérée comme étant possiblement attribuable au vaccin à l'étude selon les auteurs.</p>	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
<p>Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A <i>et al.</i> Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. <i>Lancet</i>. 18 févr. 2012;379(9816):617-624.</p>	<p>4CMenB 0,5 ml IM, bras</p> <p>Placebo : 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium, 10 mM d'histidine, de 110 à 120 mM de solution saline. 0,5 ml IM, bras</p>	<p>Phase IIb/III ECR Groupes parallèles Simple insu (observateur) Multicentrique</p> <p>Chili</p> <p>NCT00661713</p> <p><u>Critères d'évaluation</u> : Innocuité de 1, 2 ou 3 doses du vaccin 4CMenB. Fréquence des réactions locales et systémiques sollicitées aux 30 minutes et dans les 7 jours suivant la vaccination et apparition d'autres effets indésirables et effets indésirables graves, notamment des effets ayant nécessité des soins médicaux, tout au</p>	<p>N = 1 631 participants ont reçu le vaccin 4CMenB</p> <p>Adolescents en santé âgés de 11 à 17 ans</p> <p>Quatre injections administrées à des points temporels de 0, 1, 2 et 6 mois du vaccin 4CMenB ou de placebo; au point temporel de 6 mois, les sujets des groupes 1 et 3 ont reçu le vaccin 4CMenB ou le placebo (rapport de 1:2), le groupe 4 a reçu le placebo et le groupe 5, le vaccin 4CMenB.</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0, ou de 0 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de</p>	<p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, réactions cumulées pour toutes les doses du vaccin 4CMenB ou des injections du placebo :</p> <p><u>Douleur</u> (Réaction grave définie par une interférence avec les activités normales) 4CMenB : toute, 86,0 %; grave, 17,0 % Placebo : toute, 60,0 %; grave, 4,0 % $p < 0,0001$ (comparaison non claire)</p> <p><u>Erythème</u> (Réaction grave non définie) 4CMenB : toute, 51,0 %; grave, 1,5 % Placebo : toute, 28,5 %; grave, 0,0 %</p> <p><u>Induration</u> (Réaction grave non définie) 4CMenB : toute, 40,0 %; grave, 2,0 % Placebo : toute, 20,5 %; grave, 1,0 %</p> <p><u>Œdème</u> (Réaction grave non définie) 4CMenB : toute, 39,0 %; grave, 4,0 % Placebo : toute, 17,0 %; grave, 1,0 %</p> <p>Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées du vaccin 4CMenB ou d'injections de placebo (réaction grave définie par l'incapacité de faire ses activités quotidiennes) :</p> <p><u>Malaise</u> 4CMenB : toute, 51,0 %; grave, 7,0 % Placebo : toute, 30,0 %; grave, 2 % $p < 0,0001$ pour toute réaction</p> <p><u>Myalgie</u> 4CMenB : toute, 43,0 %; grave, 6,0 %</p>	Niveau I Passable

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		long de l'étude. Les analyses des données sur l'innocuité incluaient tous les sujets et n'étaient que descriptives, sans critères statistiques prédéfinis; un comité indépendant de suivi des données a fourni des directives pour l'interprétation des résultats en matière d'innocuité; des analyses ponctuelles pour constater la différence entre le vaccin 4CMenB et le placebo au moyen du test de chi carré.	1, 2 et 6 mois ou de 1 et 2 mois (n = 375, âge moyen de 13,8 ans, ET de 1,9 et 41 % de sexe masculin) Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0 et 1 mois ou de 0, 1 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de 2 et 6 mois ou de 2 mois (n = 375, âge moyen de 13,9 ans, ET de 1,9 et 43 % de sexe masculin) Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0 et 2 mois ou de 0, 2 et 6 mois et placebo administré à des points temporels de 1 et 6 mois ou de 1 mois (n = 380, âge moyen de 13,7 ans,	<u>Placebo</u> : toute, 23,5 %; grave, 2,0 % <u>Arthralgie</u> <u>4CMenB</u> : toute, 23,5 %; grave, 3,5 % <u>Placebo</u> : toute, 12,0 %; grave, 1,0 % <u>Céphalée</u> <u>4CMenB</u> : toute, 42,0 %; grave, 5,5 % <u>Placebo</u> : toute, 27,0 %; grave, 3,0 % $p < 0,0001$ pour toute réaction <u>Nausées</u> <u>4CMenB</u> : toute, 15,0 %; grave, 1,5 % <u>Placebo</u> : toute, 11,5 %; grave, 1,0 % <u>À la maison</u> <u>4CMenB</u> : 12 % <u>Placebo</u> : 4 % <u>Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (température axillaire)</u> <u>4CMenB</u> : 4 % <u>Placebo</u> : 2 % $p < 0,0001$ <u>Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (température axillaire)</u> <u>4CMenB</u> : 1 % <u>Placebo</u> : < 1 % $p = 0,0689$ <u>Fièvre ayant nécessité des soins médicaux</u> <u>4CMenB</u> : < 1 % <u>Placebo</u> : < 1 % <u>Prise d'antipyrétiques</u> <u>4CMenB</u> : 4 % <u>Placebo</u> : 2 % $p < 0,0002$ Effets indésirables graves : • Arthrite juvénile (n = 2) : le premier cas est	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adolescents âgés de 11 à 17 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
			<p>ET de 1,9 et 44 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0, 1 et 2 mois et placebo administré à un point temporel de 6 mois (n = 373, âge moyen de 13,8 ans, ET de 1,9 et 47 % de sexe masculin)</p> <p>Vaccin 4CMenB administré à un point temporel de 6 mois et placebo administré à des points temporels de 0, 1 et 2 mois (n = 128, âge moyen de 13,8 ans, ET de 2,0 et 48 % de sexe masculin)</p>	<p>survenu 170 jours après la troisième dose (0, 1 et 2 mois) du vaccin 4CMenB (le sujet était asymptomatique à son entrée dans l'étude; il avait eu des symptômes de douleur aux chevilles et une tendinite avant son entrée), possiblement attribuable au vaccin à l'étude; le deuxième cas est survenu 198 jours après la troisième dose (0, 1 et 2 mois) du vaccin 4CMenB; il est probablement attribuable au vaccin à l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction vasovagale et convulsions (n = 1) : au départ, immédiatement après la première dose du vaccin 4CMenB (le sujet avait des antécédents d'épilepsie du côté paternel), le cas est jugé comme étant lié à la procédure de vaccination et non au produit à l'étude. • Décès (n = 2) : causes non associées à la vaccination. <p><u>Retrait de l'étude ou abandon en raison d'effets indésirables graves :</u> Le sujet atteint d'arthrite juvénile s'est retiré et le sujet ayant fait une réaction vasovagale et des convulsions a fini par abandonner (les deux cas sont décrits ci-dessus).</p>	

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adultes âgés de 18 à 50 ans					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H et Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> Mars 2011;18(3):483-486.	4CMenB 0,5 ml IM, bras	Phase II Étude non comparative Ouvverte Multicentrique Allemagne, Italie NCT00560313 <u>Critères d'évaluation</u> : Réactogénicité et effets indésirables sollicités après vaccination (température, prise de médicaments ainsi que réactions locales et générales consignées 30 minutes et pendant 7 jours après chaque dose, effets indésirables ayant nécessité des soins médicaux, effets indésirables graves consignés tout au long de l'étude; suivi 6 mois après la dernière	N = 54 participants ont reçu le vaccin 4CMenB Employés de laboratoire en santé, âgés de 18 à 50 ans Vaccin 4CMenB administré à des points temporels de 0, 2 et 6 mois (n = 54, âge moyen de 31,8 ans, ET de 6,1 et 50 % de sexe masculin)	Réactogénicité locale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* (réaction grave définie par l'incapacité de faire ses activités quotidiennes) : <u>Douleur</u> : toute, 98,1 %; grave 15,5 % <u>Érythème</u> : toute, 47,1 %; grave, 0,0 % <u>Induration</u> : toute, 49,0 %; grave, 0,0 % Réactogénicité générale – Pourcentage des sujets, toutes doses combinées* : <u>Nausée</u> : toute, 13,5 %; grave, 1,3 % <u>Malaise</u> : toute 38,1 %; grave, 3,9 % <u>Myalgie</u> : toute, 37,4 %; grave, 8,4 % <u>Arthralgie</u> : toute, 27,1 %; grave, 1,9 % <u>Céphalée</u> : toute, 31,9 %; grave, 1,3 % <u>À la maison</u> : 9,0 % <u>Fièvre (température ≥ 38 °C)</u> : 1,9 % <u>Pyrexie</u> : 2,6 % <u>Prise d'analgésiques ou d'antipyrétiques</u> : 14,2 % *Calcul effectué par les auteurs de l'examen Effets indésirables graves • Rhinopharyngite (n = 6) : à la suite du vaccin 4CMenB (3 cas après la deuxième dose et 3 cas après la troisième dose) • Rhinite (n = 3) : il n'est pas clair de quel vaccin il s'agit. <u>Retrait de l'étude en raison d'effets indésirables graves</u> : Un sujet a quitté l'étude en raison d'une syncope et	Niveau II-1 Passable

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adultes âgés de 18 à 50 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		dose du vaccin à l'étude).		un autre en raison d'une rhinopharyngite, mais les chercheurs ont considéré qu'aucun de ces cas n'était associé au vaccin à l'étude.	
Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E et Borrow R. <i>Safety and immunogenicity of a four component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine (Menveo) in UK laboratory workers with potential occupational exposure to meningococci.</i> International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-14 sept. 2012, Wurzburg, Allemagne.	4CMenB Vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque des sérogroupe A, C, Y et W-135 (MenACW135Y) [Menveo ^{MD} , Novartis].	Essai en phase II Étude non comparative R.-U. NCT00962624 Critères d'évaluation : Réactions au site d'injection sollicitées après chaque visite de vaccination; réactions générales et prise d'analgésiques sollicitées après chaque visite de vaccination.	N = 38 participants adultes en santé, employés de laboratoire de santé publique, âgés de 23 à 55 ans, ont reçu le vaccin dès la première visite; n = 7 ont quitté l'étude. Le vaccin 4CMenB a été administré à des points temporels de 0, 3 et 6 mois. Des échantillons de sang ont été prélevés lors des mêmes visites et à des points temporels de 2 et 7 mois (total de cinq visites). Menveo ^{MD} (quadrivalent) a été administré de manière concomitante à un	Réactions au site d'injection sollicitées après chaque visite de vaccination (extrapolation des chiffres) réactions graves non définies : <u>Érythème</u> Dose 1 : 22 % Dose 2 : 19 % Dose 3 : 42 % (grave, 3 %) <u>Induration</u> Dose 1 : 41 % Dose 2 : 42 % (grave, 3 %) Dose 3 : 51 % <u>Douleur</u> Dose 1 : 97 % (grave, 20 %) Dose 2 : 95 % (grave, 15 %) Dose 3 : 100 % (grave, 22 %) Réactions générales et prise d'analgésiques sollicitées après chaque visite de vaccination (extrapolation des chiffres) : <u>Nausée</u> Dose 1 (avec Menveo ^{MD}) : 25 % Dose 2 : 18 % Dose 3 : 12 %	Niveau II-1 S.O. (affiche)

Éléments probants relatifs à l'innocuité du vaccin administré à des adultes âgés de 18 à 50 ans

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
			point temporel de 0 mois.	<p><u>Céphalée</u> Dose 1 (avec Menveo^{MD}) : 38 % Dose 2 : 18 % Dose 3 : 17 %</p> <p><u>Fièvre</u> Dose 1 (avec Menveo^{MD}) : 1 % Dose 2 : 2 % Dose 3 : 1 %</p> <p><u>Prise d'analgésiques</u> Dose 1 (avec Menveo^{MD}) : 41 % Dose 2 : 39 % Dose 3 : 30 %</p> <p>Effets indésirables graves Un épisode de nausées et de myalgie trois jours après la deuxième dose.</p>	

Tableau 6 : Résumé des données probantes liées à l'efficacité du vaccin OMV NZ

Données probantes sur l'efficacité du vaccin OMV NZ					
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
McNicholas A, Galloway Y, Martin D, Sexton K et O'Hallahan J. Surveillance of vaccine breakthrough cases following MeNZB vaccination. <i>N Z Med J</i> . 18 avr. 2008;121 (1272):38-46.	MeNZB ^{MC}	<p>Cohorte prospective, surveillance de la population et renseignements supplémentaires tirés de cas d'infection chez les vaccinés.</p> <p>Ces cas sont définis comme ceux présentant une méningococcie invasive (MI) attribuée à la souche épidémique avec apparition des symptômes plus de 28 jours après l'administration de la troisième dose du vaccin OMV NZ. Questionnaire et échantillons sanguins pour ces cas d'infection chez les vaccinés afin d'examiner les facteurs hôtes.</p>	Résidents de Nouvelle-Zélande âgés de moins de 20 ans.	<p>34 sujets correspondaient à la définition de cas d'infection chez les vaccinés; un cas survenu 26 jours après l'administration de la troisième dose ne correspondait pas à la définition.</p> <p>30 sur 34 ont rempli le questionnaire et tous semblaient immunocompétents selon leurs antécédents.</p> <p>12 sur 34 se sont soumis à une batterie complète d'exams de déficience immunitaire et tous étaient déterminés à devenir immunocompétents.</p> <p>8 sur 34 ont subi des examens immunitaires partiels, qui ont également démontré leur immunocompétence, mais il n'était pas possible d'exclure « dans l'éventualité peu probable » de déficit congénital en complément ou d'un VIH.</p>	<p>Niveau II-2 Médiocre</p> <p>(Les données de surveillance sont de haute qualité, mais pour ce qui est d'écarter la déficience immunitaire, il est difficile d'en venir à une conclusion lorsque seulement le tiers des sujets ont subi des tests sanguins complets.)</p>

Données probantes sur l'efficacité du vaccin OMV NZ

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
Kelly C, Arnold R, Galloway Y et O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. <i>Am J Epidemiol.</i> 1 ^{er} oct. 2007;166(7):817-823.	MeNZB ^{MC}	Cohorte, surveillance de la population et registre national d'immunisation. Modèle à taux multivariés d'une équation d'estimation généralisée afin d'estimer l'incidence de la maladie dans les groupes vaccinés et non vaccinés.	Tous les résidents de la Nouvelle-Zélande, de janvier 2001 à juin 2006.	Taux de maladie 3,7 fois (IC à 95 % : 2,1 %; 6,8 %) plus élevé chez les personnes non vaccinées que chez les personnes vaccinées. Efficacité du vaccin (EV) : 73 % (IC à 95 % : 52 %, 85 %) Entre 2004 et 2006, on a estimé le nombre de cas évités de souche épidémique confirmés en laboratoire à 54 (IC à 95 % : 22, 115) et les décès évités à 1,7.	Niveau II-2 Bon
Arnold R, Galloway Y, McNicholas A et O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. <i>Vaccine.</i> 16 sept. 2011;29(40):7100-7106.	MeNZB ^{MC}	Cohorte, surveillance de la population. Efficacité du vaccin déterminée au moyen d'une régression de Poisson multivariée, comparant le risque de MI du sérotype B, chez les personnes vaccinées et non vaccinées; traitement de la confusion résiduelle en examinant	Résidents de la Nouvelle-Zélande âgés de moins de 20 ans, entre 2001 et 2008.	<i>Analyse unidimensionnelle :</i> Complètement vaccinés c. non vaccinés Risque relatif : 0,12; (IC à 95 %, 0,05; 0,28) Partiellement vaccinés c. non vaccinés Risque relatif = 1,44 (IC à 95 % : 0,90; 2,16) <i>Analyse multivariée :</i> *Estimation EV : de 53,3 % (IC à 95 % : 25 %, 71 %) à 76,5 % (IC à 95 % : 62 %, 85 %) *EV variable selon le modèle, le plus conservateur ayant évalué les avantages de protection supplémentaire du vaccin MeNZB ^{MC} contre une MI épidémique du sérotype B par rapport à une PI.	Niveau II-2 Bon

Données probantes sur l'efficacité du vaccin OMV NZ

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Niveau et qualité des données probantes
		l'efficacité du vaccin MeNZB ^{MC} contre la pneumococcie invasive (PI).			
Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A et O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. <i>Int J Epidemiol.</i> Avr. 2009; 38(2):413-418.	MeNZB ^{MC}	<p>Cohorte, surveillance de la population, étude de l'efficacité du vaccin.</p> <p>Introduction du vaccin en juillet 2004 et suivi des enfants pendant 24 mois après leur admissibilité à une dernière dose.</p>	Résidents de la Nouvelle-Zélande âgés de 6 mois à moins de 5 ans	<p><i>EV chez les personnes complètement vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées :</i></p> <p>De 6 mois à moins de 5 ans, EV = 80 % (IC à 95 % : 52,5 %; 91,6 %)</p> <p>De 6 mois à moins de 3 ans, EV = 84,8 % (IC à 95 % : 59,4 %; 94,3 %)</p> <p><i>EV chez les personnes partiellement vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées :</i></p> <p>De 6 mois à moins de 5 ans, EV = 71,1 % (IC à 95 % : 22,3 %; 89,2 %)</p> <p>De 6 mois à moins de 3 ans, EV = 71,4 % (IC à 95 % : 17,6 %; 90,1 %)</p> <p><i>EV au cours des 12 premiers mois suivant 3 doses :</i></p> <p>De 6 mois à moins de 5 ans, EV = 81,5 % (IC à 95 % : 36,9 %; 94,6 %)</p> <p>De 6 mois à moins de 3 ans, EV = 89,2 % (IC à 95 % : 46,3 %; 97,8 %)</p> <p><i>EV au cours des 13 à 24 mois suivant 3 doses</i></p> <p>De 6 mois à moins de 5 ans, EV = 33,0 % (IC à 95 % : -215,7 %; 85,8 %)</p> <p>De 6 mois à moins de 3 ans, EV = 50,2 % (IC à 95 % : -146,5 %; 90,0 %)</p>	Niveau II-2 Passable